



Universitat de Lleida

Comparación de distintas asociaciones de los antieméticos Ondansetron y Dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos post operatorios

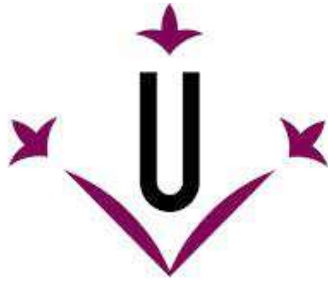
Àngels Gabarrell Oto

<http://hdl.handle.net/10803/384931>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques

Tesi Doctoral

**COMPARACION DE DISTINTAS ASOCIACIONES DE LOS
ANTIEMETICOS ONDANSETRON Y DEXAMETASONA EN LA
PREVENCION DE NAUSEAS Y VOMITOS POST OPERATORIOS**

ANGELS GABARRELL OTO

Memòria presentada per optar al grau de
Doctor por la Universitat de Lleida
(Programa de Doctorat en Salut
Cirurgia d'Urgències)

Directors : **Dr. JAVIER PUEYO VILLOSLADA**

Dr. GREGORIO MARCO NAYA

Tutor: **Dr. ROMAN SOLA MARTI**

Lleida , octubre 2015.

COMPARACIÓ DE DIFERENTS ASOCIACIONS DELS ANTIEMETICS ONDANSETRON I DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DE VASQUES I VÓMITS POST OPERATORIS .

Introducció

Els avenços en medicina, fan que les tècniques quirúrgiques i anestèsiques siguin segures i prengui protagonisme conceptes com: confort i satisfacció post operatoris. En aquest sentit es desplega un gran ventall d'analgèsics , entre ells, derivats mórfsics , que per contra poden afavorir , juntament amb la pròpia tècnica quirúrgica, la aparició d'altres símptomes , no meyns molestos, com les vasques i els vómits post operatoris. A més a més de vegades aquest és el motiu d'incrementar l'ingrés hospitalari amb el conseqüent encariment del mateix.

Conceptes com prevenció de vasques i vómits post operatoris es descriuent ampliament a la bibliografia.

Plantejament

Fer un estudi comparatiu de l'eficàcia d'una mateixa combinació de fàrmacs a diferents dosi buscant, la dosi mínima eficaç i que a més a més sigui cost-benefici la més rentable en la prevenció de les vasques i els vómits post operatoris.

Material i Mètode

Estudi prospectiu aleatori doble cec que inclou 74 pacients dones intervingudes de colecistectomia laparoscòpica amb tractament preventiu de les vasques i vómits post operatoris distribuïdes en 3 grups: Grup A: (n=25) ondansetron 4 mg i dexametasona 8 mg. Grup B: (n=26) ondansetron 4 mg i dexametasona 4 mg. Grup C (n=23) ondansetron 2 mg i dexametasona 8mg.

Es van recollir: les vasques i els episodis emètics en els primers 120 minuts a la URPA i les posteriors 48 h a planta , la necessitat de tractament de rescat i la necessitat d'analgèsia , entre altres variables.

Per últim hem fet un anàlisi de la relació cost-efectivitat de les diferents combinacions d'antiemètics .

Resultats

Les combinacions ondansetron 4 mg i dexametasona 8 mg (Grup A) ; Ondansetron 4mg i dexametasona 4 mg (Grup B) i ondansetron 2mg i dexametasona 8 mg (Grup C) han resultat eficaces en la prevenció de vasques i vómits post operatoris , ja que la resposta complerta va ser de 76% ,61,5% i 60,9% respectivament. Els resultats de l'estudi económic mostren que la combinació ondansetron 4mg i dexametasona 8 mg obté un cost-efectivitat més favorable que les altres dues combinacions.

COMPARACION DE DISTINTAS ASOCIACIONES DE LOS ANTIEMETICOS ONDANSETRON Y DEXAMETASONA EN LA PREVENCION DE NAUSEAS Y VOMITOS POSTOPERATORIOS.

Introducción

Los avances en medicina hacen que las técnicas quirúrgicas y anestésicas se sitúen en un entorno de seguridad. Sin embargo toman protagonismo conceptos como confort y satisfacción post operatorios. En este sentido se despliega una gran variedad de analgésicos , entre ellos, derivados mórficos, que por el contrario, pueden favorecer, junto con la propia técnica quirúrgica, la aparición de otros síntomas no menos molestos como son las náuseas y los vómitos post operatorios . Además en ocasiones, éste es motivo de incrementar el ingreso hospitalario con el consecuente encarecimiento del mismo .

Conceptos como prevención de la náuseas y los vómitos post operatorios se encuentran ampliamente descritos en la bibliografía.

Planteamiento

Estudio comparativo de la eficacia de una misma combinación de fármacos a distintas dosis buscando , la dosis mínima eficaz y que además sea costo-beneficio más rentable en la prevención de las náuseas y los vómitos post operatorios.

Material y Método

Estudio prospectivo aleatorio doble ciego que incluye 74 pacientes mujeres intervenidas de colecistectomía laparoscópica con tratamiento preventivo de las náuseas y los vómitos post operatorios distribuidas en 3 grupos: Grupo A.(n= 25) ondansetron 4 mg y dexametasona 8 mg. Grupo B (n=26) ondansetron 4mg y dexametasona 4mg. Grupo C (n=23) ondansetron 2mg y dexametasona 8 mg.

Se registraron las náuseas y los episodios eméticos en los primeros 120 minutos en la URPA y las posteriores 48 h en planta, la necesidad de tratamiento de rescate y la necesidad de analgesia entre otras variables.

Por último, hemos analizado la relación coste-efectividad (CE) de las diferentes combinaciones de antieméticos,

Resultados

Las combinaciones ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg (Grupo A); Ondansetrón 4 mg + dexametasona 4 mg (Grupo B) y ondansetrón 2 mg + dexametasona 8 mg (Grupo C) han resultado eficaces en la prevención de las náuseas y los vómitos post operatorios, ya que la respuesta completa fue 76%, 61,5% y 60,9% respectivamente. Los resultados del estudio económico muestran que la combinación ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg obtiene un coste-efectividad más favorable que las otras dos combinaciones.

Comparison the different combination antiemetics ondansetron and dexametasona to prevent postoperative nausea and vomiting

Introduction

Advances in medicine make surgery and anesthetic techniques to be situated in a safe environment. However, concepts such as postoperative comfort and satisfaction take centre stage and in this sense, it is displayed a variety of pain relievers, including derivative opioids, which on the other hand, can facilitate, together with the surgical technique, the emergence of other no less annoying symptoms like postoperative nausea and vomiting. Occasionally, this is also the reason for increasing hospitalization with the consequent rise in the price. Concepts such as prevention of postoperative nausea and vomiting are widely described in the bibliography.

Approach

Comparative study of the efficiency of the same combination of drugs at different doses searching the minimum effective dose having the most profitable cost-benefit in the prevention of postoperative nausea and vomiting.

Material and method

Prospective double-blind randomized study including 74 female patients operated on laparoscopic cholecystectomy with preventive treatment of postoperative nausea and vomiting distributed in 3 groups: Group A (n= 25): Ondansetron 4mg Dexametasona 8mg, Grupo B (n =26) : Ondansetron 4mg Dexametasona 4 mg, Grupo C (n=23): Ondansetron 2mg Dexametasona 8 mg.

We recorded the appearance of nausea and emetic episodes in the first 120 minutes in the Recovery, and the next 48 hours in a ward, the need for rescue treatment, the need for analgesia among other variables.

Finally, we have analyzed the cost-effectiveness (CE) of the different combinations of antiemetics.

Results

The combinations: Ondansetron 4 mg + Dexamethasone 8 mg (Group A); Ondansetron 4 mg + Dexamethasone 4 mg (Group B) and Ondansetron 2 mg + Dexamethasone 8 mg (Group C) have been successful in the prevention of NVPO since the RC was respectively 76%, 61,5% and 60,9%.

The results of the economic study show that the Ondansetron 4 mg * Dexamethasone 8 mg combination gets a more favourable cost-effectiveness than the other two combinations.

Agradecimientos

Al Dr. Gregorio Marco Naya por la posibilidad de realizar este estudio clínico motivo de mi tesis, que además me permitió recuperar el contacto con el Dr. Javier Pueyo y sin los cuales no hubiera podido ser elaborada.

Al Dr. Roman Solà i Martí por ser el perfecto punto de enlace entre mi tutor y la Facultad de Medicina de LLeida.

Al personal de enfermería del área de Reanimación y en concreto a Rosa Sacases por su implicación en la elaboración del estudio y su participación.

A todo el Servicio de Anestesia por la complicidad y apoyo recibido en el periodo de duración de este estudio. Así como todo el equipo de cirujanos compañeros y colaboradores en este proyecto.

A mis cómplices en la planta de cirugía, el equipo de enfermería y auxiliares de todos los turnos quienes se encargaron de registrar las incidencias en todos los casos seguidos.

Finalmente mi más sincero agradecimiento al Dr Xavi Gómez por su ayuda desinteresada en la elaboración de todo el método estadístico.

La exposición hoy de todos estos datos no sería posible sin el apoyo de todos los estamentos anteriormente nombrados.

Gracias también a las pacientes que aceptaron formar parte de este trabajo.

A La meva germana Mercè.

Abreviaturas

AP: área postrema

ASA: American Society of Anesthesiologists (Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesia para el riesgo anestésico)

BHE: barrera hematoencefálica

CE: Coste-Efectividad

CMA: cirugía mayor ambulatoria

CYP450: citocromo P 450

DM: diabetes mellitus

DS: desviación estándar

D₂: receptor tipo 2 de la dopamina

ECG: electrocardiograma

EE: episodio emético

EPA: estudio postautorización

ETCO₂: presión parcial de CO₂ al final de la espiración

EVA: escala verbal analógica

FC: frecuencia cardiaca

FDA: Food and Drug Administration

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

FR: frecuencia respiratoria

GCP: generador central de patrones

Grupo A: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 8 mg

Grupo B: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 4 mg

Grupo C: Ondansetrón 2 mg + Dexametasona 8 mg

H₁: receptor tipo 1 de la histamina

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

LCR: líquido cefalorraquídeo

M₃/M₅: receptores tipo 3 y 5 de la muscarina

N: náuseas

NK-1: receptor tipo 1 de la neuroquinina

NND: número necesario para dañar

NNT: número necesario para tratar

NTS: núcleo del tracto solitario
NVPA: náuseas y vómitos post-alta
NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios
OCV: órganos circumventriculares
OR: odds ratio
ORL: otorrinolaringología
PANI: presión arterial no invasiva
PCA: patient controlled analgesia (analgesia controlada por el paciente)
QT: intervalo QT del electrocardiograma
QTc: intervalo QT corregido
RAM: reacción adversa medicamentosa
RC: respuesta completa
SEDAR: Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación
SEP: síntomas extrapiramidales
SNG: sonda nasogástrica
SpO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría
TGI: tracto gastrointestinal
TIVA: anestesia total intravenosa (total intravenous anaesthesia)
TOF: train of four (tren de cuatro)
URPA: unidad de reanimación postanestésica
VPO: vómitos postoperatorios
ZQG: zona quimiorreceptora gatillo
5-HT: 5- hidroxitriptamina (serotonina)
5-HT₃: receptor tipo 3 de la serotonina
5-HT_{3A/3B}: subunidades A y B del receptor tipo 3 de la serotonina

INDICE

I.- INTRODUCCION	1
1. Definición de conceptos y efectos adversos de las NVPO	4
2. Fisiopatología de las NVPO	6
3. Factores de riesgo de NVPO	10
3.1. Factores relacionados con el paciente	12
3.2. Factores relacionados con la técnica anestésica	12
3.3. Factores relacionados con la técnica quirúrgica	13
3.4. Factores dudosos	14
4. Escalas pronósticas	16
5. Profilaxis de NVPO	18
5.1. Medidas farmacológicas	21
5.2. Medidas no farmacológicas	25
5.3. Combinación de antieméticos	26
5.4. Medidas de poca eficacia	26
6. Tratamiento de NVPO	27
 II.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	 29
 III.- MATERIAL Y METODOS	 35
1. Tipo de estudio	37
2. Selección de pacientes	37
2.1. Criterios de inclusión	38
2.2. Criterios de exclusión	38
2.3. Distribución de las pacientes	39
3. Visita preoperatoria y premedicación	39
4. Profilaxis antiemética	40
5. Técnica anestésica y analgésica	42
5.1. Peroperatorio	42
5.2. Fase de despertar	43

5.3. Periodo postoperatorio en la URPA	44
5.4. Periodo postoperatorio en planta	45
6. Técnica quirúrgica	46
7. Parámetros analizados	51
7.1. Visita preoperatoria	51
7.2. Parámetros recogidos en el peroperatorio	52
7.3. Parámetros recogidos en la URPA	52
7.4. Parámetros recogidos en la planta de hospitalización	54
8. Estudio Coste-Efectividad	55
9. Análisis estadístico	59

IV.- RESULTADOS 61

1. Variables independientes asociadas al paciente	64
2. Variables independientes asociadas a la anestesia y la cirugía	66
3. Variables independientes asociadas al postoperatorio	68
4. Eficacia de las combinaciones de antieméticos	72
4.1. Respuesta completa	72
4.2. Incidencia de náuseas	74
4.3. Incidencia de EE	78
4.4. Patrón de aparición de náuseas y EE	80
4.5. Tratamiento de rescate	81
4.6. NVPO y su asociación a otros factores	83
5. Reacciones adversas	85
6. Estudio Coste-Efectividad	86

V.- DISCUSION 95

1. Eficacia antiemética de las distintas profilaxis	104
2. Patrón de aparición de las NVPO	107
3. Rescate	108
4. NVPO, dolor, analgesia y otros factores	109
5. Sedación y otras reacciones adversas	111
6. Coste-Efectividad	112

VI.- CONCLUSIONES	115
VII.- BIBLIOGRAFIA	119
VIII.- ANEXOS	143

INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION

Los avances en el mundo de la medicina permiten afirmar que las técnicas quirúrgicas se realizan en un entorno de seguridad, y conceptos como mortalidad se consideran excepcionales.

Todo esto favorece el desarrollo de otros parámetros que toman protagonismo en el ámbito de la cirugía como la calidad y el grado de satisfacción del paciente. En este sentido el control del síntoma dolor, con un gran despliegue de fármacos y técnicas analgésicas, toma especial protagonismo.

A su vez, múltiples estudios elaboran combinaciones de fármacos, entre ellos derivados opioides, que si bien disminuyen en gran medida el dolor postoperatorio, por el contrario favorecen la aparición de otros síntomas que repercuten de forma negativa en el confort postoperatorio del paciente. Y no es extraño aún observar como las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) preocupan mucho a nuestros pacientes. En la población quirúrgica general la incidencia de náuseas postoperatorias es de un 50% y la de los vómitos (VPO) de un 30%. Si analizamos la incidencia de NVPO en poblaciones de alto riesgo, ésta asciende hasta el 80%.^{1, 2}

El resultado de las decisiones que tomamos en el preoperatorio y en el intraoperatorio se pone de manifiesto durante el postoperatorio, y esta información nos permite cambiar y mejorar. Minimizar la incidencia de complicaciones y efectos secundarios, buscar la máxima calidad asistencial y aplicar las medidas más coste-efectivas, deben ser objetivos principales de nuestra práctica clínica diaria.

La evolución en el manejo de las NVPO acompaña a la de la cirugía y la anestesia.³ Durante los primeros años de desarrollo de ambas especialidades la mortalidad era muy elevada. Durante la anestesia general aplicada con éter, en el ecuador del siglo XIX, numerosos pacientes murieron a consecuencia de neumonías aspirativas. Desde entonces se describen los VPO como causa de aspiración y muerte, efecto secundario conocido, no tratable y ni siquiera prevenible asociado a la cirugía y anestesia. Y ya se habla de la importancia del ayuno preoperatorio.⁴⁻⁶

Durante los siglos XIX y XX emergen anestésicos intravenosos e inhalatorios asociados a menos efectos secundarios y menor sedación residual. A finales del siglo

XIX, tras el descubrimiento de los anestésicos locales, va tomando fuerza la anestesia locorregional. Desde la segunda mitad del siglo XX la morbimortalidad asociada a la cirugía y anestesia disminuye drásticamente, constituyéndose como parte esencial de la profesión médica la búsqueda de la calidad asistencial.

El desarrollo en las últimas décadas de nuevas tecnologías, y el empleo de métodos diagnósticos y terapéuticos más eficaces y seguros, ha conllevado un encarecimiento de la asistencia sanitaria. A esto hay que sumar la cada vez mayor demanda de recursos que se produce en nuestra sociedad.

En los últimos años se ha añadido un nuevo objetivo, posiblemente promovido por el momento de crisis que estamos viviendo. Optimizar recursos y disminuir gastos son dos términos muy utilizados por los gerentes de nuestros hospitales. El factor económico de nuestra práctica clínica habitual se ha convertido en un objetivo primordial, buscando actuaciones más coste-efectivas. Este factor ha llevado a promover tanto la cirugía mayor ambulatoria (CMA), reduciendo la estancia hospitalaria, como la cirugía fast-track, las cuales no pueden llevarse a cabo de un modo satisfactorio sin un buen control de las NVPO, que en sí condicionan el alta del paciente y son motivo de ingreso y de reconversión de un episodio de CMA a hospitalización.^{7, 8}

Bajo este enfoque, y en el contexto sociocultural y económico actual, es como debemos entender el problema de las NVPO. Problema frecuente y de difícil control, especialmente en pacientes de alto riesgo, que provoca un gran discomfort, reduce la satisfacción del paciente, aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas debido a la arcada o al vómito y limita el desarrollo de la CMA y la cirugía fast-track.

1. Definición de conceptos y efectos adversos de las NVPO

Para una correcta comprensión e interpretación de la terminología empleada en el desarrollo de nuestro estudio, definamos su significado.⁹⁻¹²

Definición de NAUSEA (N): sensación desagradable y subjetiva, no dolorosa, referida a la faringe y abdomen superior, de inminente necesidad de vomitar, que no siempre culmina en dicho acto. Se produce en ausencia de movimientos musculares expulsivos. Pueden ser breves o prolongadas y frecuentemente ocurren a oleadas. A menudo, sobre todo si son severas, se acompañan de signos vegetativos como sudor frío, palidez, hipersalivación, mareo, midriasis y alteraciones hemodinámicas.

Definición de ARCADA: contracciones espasmódicas y rítmicas de los músculos inspiratorios, intercostales externos y diafragma, sin expulsión de contenido por la boca. Habitualmente preceden a los vómitos.

Definición de VÓMITO: expulsión forzada oral de contenido gástrico y/o intestinal asociada a la contracción de la musculatura abdominal y torácica.

Durante la arcada y el vómito sucede una relajación de la musculatura faríngea, una elevación del paladar blando, un descenso del diafragma y movimientos espasmódicos de los músculos de la pared del tórax y del abdomen.

La arcada y el vómito pueden agruparse bajo el término común de episodio emético (EE).

En general los episodios de NVPO son infravalorados por el personal médico por ser procesos autolimitados y de poca repercusión para la vida del paciente.¹³ Sin embargo, no están exentas de complicaciones.

La visión del paciente en referencia a esta cuestión es bien distinta, es tal el discomfort que conllevan las NVPO que incluso son más temidas por la población que el dolor postoperatorio. Probablemente también debido a la falta completa de control por parte del paciente ante esta situación incómoda.

Los diferentes efectos adversos que aparecen como consecuencia de las NVPO se manifiestan en tres estamentos distintos.

Las complicaciones médicas. Las asociadas al vómito afortunadamente son poco frecuentes puesto que en ocasiones revisten una gravedad extrema: Síndrome de Mallory-Weiss (laceración longitudinal del esófago), Síndrome de Boerhaave (rotura espontánea del esófago), broncoaspiración y desarrollo de neumonía química.¹⁴⁻¹⁹ En episodios de emesis repetida, el paciente postoperado puede llegar a presentar alteraciones hidroelectrolíticas e incluso estados de deshidratación que complican todavía más la recuperación postoperatoria y alargan los tratamientos intravenosos. Además se prolonga el ayuno digestivo facilitando la aparición de síntomas

secundarios a estados carenciales como hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis hipoclorémica e hipoproteinemia entre otros, condicionando estados de desnutrición y pérdida de peso.

Más allá de problemas médicos derivados de las NVPO, no podemos olvidar el factor económico: retraso en el alta de la Unidad de Reanimación Postanestésica (URPA),²⁰,²¹ reingreso tras la cirugía ambulatoria (cerca de un 1-2% de los pacientes sometidos a cirugía ambulatoria reingresan, un 20% por motivos relacionados con la anestesia, y de éstos la causa más frecuente son las NVPO y en segundo lugar el dolor)^{13, 22-24} o gastos derivados del manejo y tratamiento de las NVPO.²⁵

Y además de las cuestiones médicas y económicas, el discomfort personal y su efecto nocivo sobre el estado anímico son muy importantes.^{26, 27} La aparición de NVPO en ocasiones se convierte en la pesadilla del paciente intervenido sobre todo tras una cirugía abdominal. Los mecanismos de aumento de presión intraabdominal que acompañan a la emesis pueden hacer que el paciente valore el propio acto quirúrgico como una experiencia altamente negativa. Los pacientes en muchas ocasiones manifiestan que prefieren incluso sufrir dolor antes que náuseas y vómitos,²⁸ y estarían dispuestos a pagar importantes sumas de dinero por un antiemético eficaz.²⁹ Aquellos pacientes que reciben profilaxis antiemética se muestran más satisfechos con su postoperatorio que aquellos que reciben placebo o tratamiento de las NVPO cuando aparecen.^{30, 31} El control de las NVPO debe ser considerado, al igual que el dolor postoperatorio, como un fin en sí mismo.

2. Fisiopatología de las NVPO

La fisiopatología de las náuseas y el vómito es muy compleja y todavía no conocida en su totalidad. Como muchos otros mecanismos que se suceden en el cuerpo humano las náuseas y los vómitos constituyen un mecanismo de defensa ante situaciones de intoxicación digestiva, alergias e intolerancias alimentarias.

Así, el vómito y la diarrea favorecen la rápida eliminación del tóxico mientras que la náusea mantiene el ayuno alimentario por el rechazo a la ingesta.

La experiencia en el campo de la emesis pone de manifiesto la aparición de náuseas y vómitos sin relación con la ingesta alimentaria. Determinadas situaciones fisiológicas como el embarazo, determinadas sensaciones olfativas e incluso eventos traumáticos, el propio dolor o el movimiento pueden acompañarse de indeseables náuseas y posterior vómito. Por otra parte, la subjetividad que acompaña a la náusea dificulta la experimentación en un modelo animal, de ahí que el mecanismo neuronal de la náusea no se conozca con exactitud.

El complejo acto del vómito integra diferentes aferencias emetógenas y coordina las musculaturas respiratoria, abdominal y gastrointestinal involucradas en el acto motor del vómito o la arcada. Todo este proceso es controlado por lo que hasta hace muy poco se conocía como centro del vómito, localizado en el bulbo raquídeo o médula oblonga. Esta zona recibe múltiples aferencias del córtex y sistema límbico, del sistema vestibular, del tracto gastrointestinal y el mediastino a través del vago, y también de sustancias circulantes en la sangre; y desde aquí salen las eferencias que coordinan el acto del vómito.¹¹ Thumas consiguió abolir la respuesta emética en perros destruyendo una porción localizada de la médula oblonga en la que había provocado el vómito previamente inyectando apomorfina, y desde entonces se habla de centro del vómito. A este estudio siguieron otros muchos que empezaron a poner en duda tanto la localización del centro del vómito como la idea de un centro regulador único para el acto del vómito.³² Actualmente se aboga por la existencia de un grupo organizado de neuronas localizadas en la médula oblonga que son activadas secuencialmente por el Generador Central de Patrones (GCP), coordinador de la respuesta motora del vómito. Lo distintivo del acto del vómito es que estas neuronas deben ser activadas en una secuencia apropiada, por eso se comprende mejor el concepto de “generador de patrones” que el de “centro del vómito”.^{33, 34}

Aunque los principales grupos neuronales que estimulan el GCP no están bien definidos, hablamos del núcleo del tracto solitario (NTS) y de otros núcleos específicos de la formación reticular (incluyendo los núcleos respiratorios) como lugares fundamentales donde generar la emesis.³⁴ El NTS se proyecta al GCP y a otros grupos neuronales circundantes desde donde se desencadena la respuesta motora y autonómica del vómito. Estos son: grupo respiratorio ventral (que controla los cambios respiratorios), núcleos ambiguo y retrofacial (fonación y deglución), médula rostral ventrolateral (que posee neuronas simpaticooexcitatorias), grupo noradrenérgico A1 de la médula caudal ventrolateral (transmite estímulos viscerales y nociceptivos al hipotálamo) o el núcleo motor dorsal del vago (controla la respuesta motora del esfínter esofágico inferior y del estómago).

Las vías por las que es estimulado el NTS son principalmente cuatro: 1) fibras aferentes vagales del tracto gastrointestinal (TGI); 2) sistema vestibular; 3) corteza cerebral, tálamo e hipotálamo; 4) área postrema (AP). Las fibras aferentes vagales inervan el estómago y el intestino, y son estimuladas por factores paracrinicos como la serotonina (5-HT), que se libera en las células enterocromafines cuando detectan sustancias circulantes o toxinas en la luz del TGI. Los núcleos vestibulares reciben aferencias relacionadas con el movimiento, procedentes del oído interno. La activación de la corteza cerebral y áreas del tálamo e hipotálamo desencadenan el vómito psicógeno y el secundario a estímulos visuales u olfativos.

Con el transcurso del tiempo se ha ido confirmando la importancia del AP y su zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) a la hora de desencadenar el reflejo del vómito. El AP es una estructura medular localizada en la base del IV ventrículo, ricamente vascularizada y que carece de barrera hematoencefálica (BHE). Debido a estas características sus quimiorreceptores son sensibles a agentes emetógenos que circulan en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo cual tienen un papel fundamental en la emesis inducida por fármacos. Hay varias vías a través de las cuales las aferencias emetógenas llegan al AP: 1) aferencias viscerales directas a través del nervio vago; 2) flujo sanguíneo: la ZQG del AP es rica en receptores para distintos neurotransmisores, metabolitos, fármacos y toxinas; 3) estímulos descendentes desde las principales áreas autonómicas del hipotálamo: núcleo dorsomedial, región perifornical y núcleo paraventricular.

El AP pertenece al grupo de los llamados “órganos circumventriculares” (OCV). Comprender su función nos ayudará a tener una visión de conjunto de las náuseas y los vómitos. Los OCV son estructuras neuronales localizadas en la superficie del tercer y cuarto ventrículo. Se caracterizan por la ausencia de BHE. Se dividen en sensoriales y secretores, siendo los primeros los más relacionados con las náuseas y los vómitos. Los OCV sensoriales son el órgano subfornical, el organum vasculosum de la lamina terminalis y el AP. Su importancia radica en que gracias a su situación y a su estructura entendemos cómo ocurren las náuseas y los vómitos, por qué asocian respuestas neurovegetativas y cómo actúan los distintos fármacos para su profilaxis y tratamiento. Estas áreas especializadas son puntos de unión entre la sangre, el parénquima cerebral y el LCR. Ya que poseen capilares fenestrados permiten el paso de grandes moléculas (angiotensina II, hormonas, citokinas, anticuerpos y algunos microorganismos) desde el torrente sanguíneo a los espacios perivasculares.³⁵ Las neuronas y células de la glía de los OCV expresan determinados receptores y canales iónicos capaces de recibir una amplia muestra de señales químicas del torrente

sanguíneo. Gracias a sus interconexiones con el hipotálamo y con el tronco del encéfalo, los OCV tienen un papel fundamental en determinadas funciones como el equilibrio de sodio y agua, la regulación cardiovascular, la inmunomodulación, el control del metabolismo y la energía, y la respuesta a estímulos nocivos mediante la fiebre o las náuseas y los vómitos.

Las múltiples aferencias comentadas anteriormente (vagales, vestibulares, sustancias circulantes en el torrente sanguíneo,...) activan el nervio vago y los grupos neuronales relacionados con las náuseas y los vómitos a través de la acción de distintos neurotransmisores, habiéndose identificado hasta ahora: serotonina (5-HT), dopamina (D), histamina (H), sustancia P, muscarina (M) y opioides (μ). Estas sustancias logran su acción emetógena al interaccionar con receptores situados en las aferencias vagales (receptores de 5-HT₃), núcleo vestibular (receptores tipo M₃/ M₅ y H₁), AP (receptores μ , 5-HT₃ y D₂) y NTS [receptores μ ; 5-HT₃; neurokinina-1 (NK-1, receptor de la sustancia P)].

La liberación de serotonina en las células enterocromafines se produce por la estimulación de la manipulación quirúrgica, las toxinas en la luz del TGI o las sustancias circulantes. La serotonina liberada interacciona con el receptor 5-HT₃ situado en las terminaciones vagales. También la sustancia P liberada por la mucosa gastrointestinal actúa en los receptores NK-1, provocando la emesis por activación de aferencias vagales.³⁶ Estos neurotransmisores pueden actuar además mediante un mecanismo central a nivel del centro dorsal del vago. La ZQG del AP identifica numerosas sustancias circulantes en sangre y en LCR, desde neurotransmisores a neuropéptidos y hormonas involucradas en la regulación del sistema gastrointestinal, cardiovascular e incluso inmune, activándose el reflejo de la emesis a través de las conexiones del AP con el NTS.³⁶ En el caso de la cinetosis, las náuseas y vómitos se producen como consecuencia del desequilibrio entre las aferencias visuales y vestibulares con respecto a la posición del cuerpo, lo que provoca que se activen los receptores muscarínicos colinérgicos (M₃ y M₅) y H₁ presentes en el núcleo vestibular.

La accesibilidad de péptidos y sustancias antagonistas a todos los receptores mencionados conlleva una oportunidad para el tratamiento farmacológico de las náuseas y los vómitos postoperatorios.

3. Factores de riesgo de NVPO

En la década de los 90 del pasado siglo aparecen los primeros estudios que tratan de identificar simultáneamente múltiples factores de riesgo con el empleo de modelos de regresión logística,³⁷ mediante los cuales se valora la influencia que una variable que adopta un valor predeterminado influya en el resultado final. Hasta entonces los estudios se habían centrado en factores de riesgo de forma aislada sin estar controlado por otras variables, de modo que la influencia real del factor de riesgo analizado era incierta, llevando a creencias erróneas.

Debido al origen multifactorial de las NVPO, el estudio de un posible factor de riesgo debe realizarse ajustado por otros posibles factores de riesgo coexistentes o el análisis será erróneo.

Conocemos que los factores de riesgo para las náuseas son distintos que para los vómitos, y que los factores asociados a las NVPO tempranas son diferentes a los de las NVPO tardías. Pero su conocimiento aún sigue siendo limitado. Varios motivos dificultan el estudio de los factores de riesgo de NVPO, por lo que en el momento de diseñar estudios sobre NVPO hay que tener en cuenta algunos aspectos:¹⁴ 1) Realizar estudios a nivel molecular o genético. La mayor parte de los estudios se centran en aspectos epidemiológicos, pero sabemos que existen distintos tipos de metabolizadores según el grado de expresión del citocromo P 450 (CYP450). A mayor expresión y actividad de este citocromo, más rápido es el metabolismo de determinados fármacos que constituyen su sustrato, como anestésicos, analgésicos y antieméticos. Así mismo, el CYP450 puede ser estimulado o suprimido por determinados estímulos ambientales como el tabaco, el alcohol o algunos alimentos.³⁸⁻

⁴⁰ Sin embargo, hoy en día la farmacogenómica no ofrece mejoría en el manejo de las NVPO.⁴¹ 2) Controlar factores clínicos sutiles pero a la vez importantes, sobre todo en centros pequeños, como la realización de la cirugía por parte de determinados cirujanos y anestelistas especialmente experimentados. 3) Hacer más homogéneos los objetivos de cada estudio, los métodos de recogida de datos, las definiciones de cada evento, etc. 4) Controlar el tipo de población estudiada; sólo una pequeña parte de los estudios están llevados a cabo en pacientes pediátricos o ambulatorios. 5) Diferenciar entre factores de riesgo y factores de confusión de NVPO; al no conocer bien la fisiopatología de las NVPO, es fácil confundir causalidad y asociación, por ejemplo ¿es la cirugía ginecológica un factor de riesgo independiente de NVPO o es un factor de confusión y el factor de riesgo verdadero es ser mujer? ¿es el uso de

opioides un factor de riesgo independiente o es el dolor asociado a cierto tipo de cirugías lo que provoca las NVPO y además unos mayores requerimientos de opioides?

La correlación entre la opinión generalizada y la evidencia es escasa. Teniendo en cuenta la evidencia científica, Apfel publicó en 2012 un meta-análisis sobre factores de riesgo de NVPO y demostró cuáles constituyen realmente un predictor independiente de NVPO y cuales no.⁴² Incluyó 22 estudios prospectivos con más de 500 pacientes cada uno (95.154 pacientes en total) que aplicaban regresión logística multivariante para analizar predictores independientes de NVPO. De todos los factores de riesgo que hasta entonces se presumían válidos, según Apfel sólo había evidencia suficiente para afirmar que son predictores independientes de NVPO los siguientes [determinando el valor de la Odds Ratio (OR), es decir el nº de veces que ocurre un proceso en función del nº de veces que no ocurre]:

Para las NVPO:

- Relacionados con el paciente: ser mujer (OR: 2,57), historia de NVPO/cinetosis (OR: 2,09), estado no fumador (OR: 1,82), historia de cinetosis (OR: 1,77) y edad (0,88 por década).
- Relacionados con la anestesia: uso de anestésicos volátiles (OR: 1,82), duración de la anestesia (OR: 1,46 por hora), uso de óxido nitroso (OR: 1,45) y el uso de opioides postoperatorios (OR: 1,39).
- Relacionados con la cirugía: colecistectomía (OR: 1,90), procedimientos laparoscópicos (OR: 1,37) y cirugía ginecológica (OR: 1,24).

Para los VPO: los predictores son similares a los de NVPO, destacando: ser mujer (OR: 2,73), historia de NVPO/cinetosis (OR: 2,32) y estado no fumador (OR: 1,78). En el caso de los VPO la edad no resultó ser un factor de riesgo independiente y ninguno de los tipos de cirugía analizados mostró nivel de significación para considerarlo predictor de VPO.

A continuación revisaremos los distintos factores de riesgo asociado a su evidencia:

3.1. Factores relacionados con el paciente

En este sentido, las características de los pacientes no son modificables. Nuestra capacidad de modificar la situación será nula pero reconocer el grupo de pacientes con alto riesgo de padecer NVPO nos permitirá desarrollar un programa de profilaxis y tratamiento.

- Ser mujer: el hecho de ser mujer está asociado a un riesgo 3 veces mayor de NVPO a partir de la pubertad. Este factor de riesgo es el más claro y fuertemente asociado a la aparición de NVPO.⁴³
- Episodios previos de NVPO y/o cinetosis: este factor es el segundo más importante, confirmado como predictor independiente en múltiples estudios.⁴⁴⁻⁴⁶
- Estado no fumador: Cohen y cols.⁴⁷ fueron los primeros en describir una mayor incidencia de NVPO entre los pacientes no fumadores, confirmado por estudios posteriores.^{45, 48} La causa de esta asociación no se conoce con certeza. En un estudio reciente, el ser no fumador no está relacionado con las NVPO tardías ni con las náuseas y vómitos post-alta (NVPA) tras cirugía ambulatoria.⁴⁹
- Edad: las NVPO son infrecuentes en neonatos y en niños menores de 3 años, se incrementan progresivamente a partir de la edad escolar hasta darse un pico en adultos jóvenes. A partir de ese momento la incidencia va descendiendo progresivamente (OR=0,88/década).⁵⁰ Se piensa que el mecanismo subyacente es la disminución en la intensidad de la respuesta autonómica que ocurre con la edad.^{14, 42, 44, 51, 52}

3.2. Factores relacionados con la técnica anestésica

- Anestésicos volátiles: una técnica anestésica balanceada se asocia al doble de incidencia de NVPO que una anestesia total intravenosa (TIVA).⁵³ A medida que se ha estudiado la relación de los anestésicos volátiles con las NVPO se ha descubierto que son emetógenos y su uso se asocia a una mayor incidencia, siendo la principal causa de NVPO durante las primeras 2 horas después de la anestesia y de manera dosis dependiente.^{54, 55}

- Duración de la anestesia: aunque este factor de riesgo se consideró dudoso hace unos años por parte de algunos autores,^{56, 57} actualmente es un factor de riesgo establecido.^{44, 52, 58} La revisión sistemática llevada a cabo por Apfel en 2012⁴² afirma que la duración de la anestesia es un predictor independiente de NVPO, y cada hora de anestesia multiplica por 1,46 el riesgo.
- Óxido nítrico: su efecto emetógeno ha sido debatido durante muchos años. La mayoría de los trabajos demuestran una mayor incidencia de NVPO cuando se utiliza óxido nítrico.^{55, 59-65} Su omisión tiene un impacto modesto en mujeres mientras que tiene poco impacto en pacientes con riesgo bajo.⁶⁶ Las últimas revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados muestran una frecuencia de NVPO 1,45 veces mayor en aquellos pacientes en los que se ha utilizado óxido nítrico⁴² y de manera tiempo-dependiente aumentando la incidencia a partir de una hora se uso.⁶⁷
- Opioides postoperatorios: los opioides son una causa aceptada de NVPO^{11, 68} aunque existen dudas acerca de cómo el tipo de opioide o el momento de su administración afectan a la aparición de NVPO, o si existe una asociación dosis-dependiente. Mientras la evidencia acerca del efecto emetógeno de los opioides intraoperatorios es dudosa,⁶⁹ varios estudios demuestran que los opioides postoperatorios aumentan el riesgo de NVPO y es un factor incluido en algunas escalas pronósticas.^{46, 49, 70, 71} Apfel señaló que tanto los opioides intraoperatorios como postoperatorios son un predictor independiente de NVPO en URPA, mientras que sólo los opioides postoperatorios lo son para las NVPA.⁴⁹ Hay estudios que muestran una relación dosis-dependiente entre el uso de opioides y la aparición de náuseas y vómitos.^{70, 72}

3.3. Factores relacionados con la técnica quirúrgica

El tipo de cirugía como factor de riesgo necesita seguir siendo estudiado. El hecho de que los primeros estudios sobre factores de riesgo encontraran una asociación entre el tipo de cirugía y la aparición de NVPO, llevó a la suposición de que la localización anatómica y el tipo de la cirugía son un predictor independiente de NVPO. Estudios prospectivos con un tamaño muestral cada vez mayor y el empleo del análisis multivariante hicieron surgir las dudas debido a resultados no

concluyentes.^{45, 46, 73} Lo que sí está claro es que determinados tipos de cirugía asocian una mayor frecuencia de NVPO, aunque no sepamos con certeza si es el tipo de cirugía en sí lo que es emetógeno, el tipo de paciente que se somete a esa cirugía, el manejo anestésico, el dolor que asocia, o cualquier característica asociada.^{44, 47, 74} No olvidemos que incluso bajo anestesia local hay cirugías que se asocian a NVPO⁷⁵ y que la diferenciación del tipo de cirugía según la especialidad es poco apropiado. No se puede comparar una cirugía de cataratas con una de estrabismo, e incluso dentro de la misma cirugía distintas técnicas quirúrgicas pueden influir en la aparición de NVPO como ocurre en el caso de la operación de Faden para el estrabismo (miopexia retroecuatorial), que asocia más NVPO que técnicas más habituales como la recesión muscular.⁷⁶ Hoy en día se afirma que la colecistectomía, la cirugía laparoscópica y la cirugía ginecológica son predictores independientes de NVPO.⁴²

En las guías clínicas publicadas en 2014 se confirmaban los factores de riesgo comentados. Además, aparecen como factores de riesgo demostrados la edad < 50 años y la anestesia general, asociando una incidencia de NVPO 9 veces mayor que la anestesia regional.¹ Los estudios que evalúan el efecto de distintas técnicas anestésicas en el postoperatorio asocian a la anestesia general una mayor incidencia de NVPO comparado con la anestesia regional.^{44, 45} Con seguridad son factores de riesgo independientes de NVPO los fármacos habitualmente administrados durante la anestesia general como los anestésicos volátiles, el óxido nítrico o los opioides. La afirmación de que la anestesia general se asocia a más NVPO, siendo así, tiene menos impacto cuando se emplea el propofol en la inducción y el mantenimiento (TIVA).^{77, 78}

3.4. Factores dudosos

Hay varios factores de riesgo no claramente establecidos o cuya relevancia clínica se desconoce:

- Ciclo menstrual: los resultados de varios estudios que analizaron la frecuencia de NVPO según la fase del ciclo menstrual han sido contradictorios⁷⁹⁻⁸² no pudiendo constatar que haya una relación entre el ciclo menstrual y las NVPO.

- Experiencia del anestesista: Hovorka estableció en 1990 una asociación entre la experiencia de la persona que ventilaba al paciente con mascarilla facial con la aparición de NVPO,⁸³ pero esta asociación no se pudo demostrar años más tarde en un estudio con mayor tamaño muestral.⁸⁴
- Neostigmina: sólo recientemente la evidencia ha sido suficiente para afirmar que la neostigmina no constituye un factor de riesgo de NVPO.^{1, 85} Hace pocos años se consideraba un factor de riesgo de NVPO. Posteriormente esta relación pasó a considerarse dosis-dependiente, siendo emetógenas las dosis $\geq 2,5$ mg, aunque su administración junto con glicopirrolato o atropina parecía anular este efecto emetógeno y algunos autores dudaban ya de su importancia clínica.^{86, 87}
- Índice de masa corporal (IMC): actualmente se rechaza el IMC como factor de riesgo de NVPO.⁸⁸
- La ansiedad fue considerada en el pasado como factor causal de NVPO debido al aumento en la acidez y volumen de los fluidos gástricos, pero estudios prospectivos no han podido confirmarlo.^{89, 90} Otro posible mecanismo sería la aerofagia que presentan algunos enfermos excesivamente nerviosos.⁹¹
- Aunque actualmente el uso de sonda nasogástrica (SNG) se considera que no influye en las NVPO, hasta ahora ha sido un tema controvertido. Mientras en algunos estudios la aspiración del contenido gástrico no muestra ningún efecto sobre la incidencia de NVPO,⁹²⁻⁹⁴ en otros incluso la aumenta.⁹⁵ El enfoque más adecuado que podemos hacer de este posible factor de riesgo es valorar hasta qué punto el uso de SNG disminuye la incidencia de NVPO de una manera clínicamente significativa y si su uso implica complicaciones para el paciente. Un meta-análisis con más de 4.000 pacientes señaló que el uso de SNG disminuye ligeramente la incidencia de vómitos pero no la de náuseas postoperatorias; y la incidencia de complicaciones postoperatorias como fiebre, neumonía y atelectasias resultó el doble.⁹⁶
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂): algunos estudios evidenciaban una menor frecuencia de NVPO cuando se usaba una FiO₂ alta durante la cirugía,^{97, 98} pero estos resultados no se llegaron a confirmar en estudios diseñados específicamente para ello y por tanto, actualmente, una FiO₂ $\geq 80\%$ no se considera eficaz en la reducción de las NVPO.^{55, 99-103}

- Tampoco hasta ahora se ha demostrado evidencia de que el estado físico según la clasificación de la ASA, el ayuno preoperatorio o las migrañas sean un factor de riesgo de NVPO.

A buen seguro en los próximos años se profundizará en el estudio de la predisposición genética y las NVPO. La aparición de NVPO y la resistencia a la profilaxis y tratamiento en varios miembros de una misma familia es un fenómeno frecuentemente observado. Este patrón familiar de aparición de NVPO y de resistencia genética a los antieméticos puede deberse a polimorfismos en los genes que codifican algunos receptores, como las subunidades A y B del receptor de la serotonina (5-HT_{3A} y 5-HT_{3B})¹⁰⁴ o los receptores muscarínicos M₃.¹⁰⁵ Además, el hecho de ser metabolizador lento, intermedio, rápido o ultrarrápido afecta a la aparición de las NVPO.⁴⁰

4. Escalas pronósticas

El estudio de los factores de riesgo de NVPO se ha convertido en un punto estratégico en su manejo debido a la aplicación clínica de las denominadas escalas pronósticas del riesgo de NVPO. Estas escalas posibilitan clasificar a los pacientes de forma sencilla según su riesgo de sufrir NVPO y decidir si prevenirlas o tratarlas y cómo.

Bellville y cols. en 1960 publicaron un trabajo con 3000 pacientes sobre los factores asociados a la aparición de NVPO, describiendo algunos tan importantes como el sexo o el uso de anestésicos volátiles.⁴³ Poco más de treinta años después, Cohen y cols. publicaron los resultados de una encuesta postoperatoria a 16.000 pacientes en la que describieron otros factores asociados a las NVPO,⁴⁷ aunque fue en 1993 cuando Palazzo y cols. estudiaron de manera prospectiva a 147 pacientes sometidos a cirugía menor ortopédica bajo anestesia general para describir aquellos factores independientes asociados al paciente que afectan a la aparición de NVPO.³⁷ La diferencia entre este estudio y los previos fue la aplicación del análisis de regresión logística para desarrollar una escala de riesgo y conocer la probabilidad de sufrir NVPO basado en las variables sexo, historia previa de NVPO, cinetosis y el uso de opioides postoperatorios. En este estudio la cinetosis mostró una asociación muy débil, que se justificó por el pequeño tamaño muestral. Esta escala de riesgo se

intentó validar en otras poblaciones pero no resultó realmente eficaz para predecir el riesgo individual de sufrir o no NVPO.¹⁰⁶

En 1997, Koivuranta y cols. desarrollaron una nueva escala pronóstica basada en los cinco factores de riesgo más importantes según una entrevista postoperatoria realizada a más de 1.000 pacientes, que fueron: ser mujer, no fumador, historia previa de NVPO, historia de cinetosis y duración de la cirugía (>60 minutos). Establecieron una escala de riesgo mediante regresión logística, con un coeficiente para cada factor, aunque finalmente la escala resultó ser igualmente predictiva dándole el mismo coeficiente a cada factor, lo que denominaron escala de riesgo simplificada.⁴⁵

Apfel y cols. desarrollaron en 1998 un modelo similar al de Koivuranta, encontrando que el tipo de cirugía tenía poco impacto a la hora de predecir el riesgo de VPO.¹⁰⁷ Esta escala de riesgo inicial incluía los factores de riesgo: ser mujer, no fumador, edad, historia de VPO o cinetosis y duración de la anestesia.

Consideremos también la escala de riesgo de Sinclair y cols., descrita en 1999, y que tiene algunas peculiaridades que la diferencian de las escalas anteriores. Lo más importante es que fue desarrollada en base al estudio de más de 17.000 pacientes quirúrgicos ambulatorios, estudiados en URPA, en la unidad de cirugía ambulatoria y a las 24 horas mediante entrevista telefónica. En esta escala se valoran variables tanto del paciente como de la anestesia, y se le da mucho peso a factores derivados de la intervención. En ella se incluyen como factores de riesgo, entre otros, el tipo de cirugía (ORL, ginecológica, oftalmológica, plástica y ortopédica), y el tipo de anestesia.⁴⁴

Ya que las escalas de adultos tienen poca aplicabilidad en la población pediátrica, Eberhart y cols. desarrollaron en 2004 una escala pronóstica para niños, que valora 4 factores de riesgo independientes de VPO: duración de la cirugía ≥ 30 minutos, edad ≥ 3 años, cirugía de estrabismo, historia de VPO y/o historia de NVPO en padres o hermanos.¹⁰⁸

Eberhart y cols.¹⁰⁹ intentaron comparar y validar las tres escalas de riesgo más importantes hasta ese momento (Palazzo, Koivuranta y Apfel) en distintas poblaciones y tipos de cirugías, resultando las escalas de Koivuranta y Apfel igualmente predictivas y mejores que la de Palazzo. Uniendo las escalas de Koivuranta y Apfel, este último autor desarrolló una escala de riesgo simplificada basada en cuatro factores: ser mujer, no fumador, historia de NVPO y/o cinetosis y el uso de opioides postoperatorios. Esta escala resultó ser igualmente eficaz que sus predecesoras, y al ser simplificada y darle el mismo peso a cada factor de riesgo, era fácilmente aplicable

en la práctica clínica. Es la escala que actualmente conocemos como escala de Apfel y la que aplicamos con mayor frecuencia en adultos.⁴⁶ Si el paciente cumple 0, 1, 2, 3 ó 4 de los factores de riesgo, su riesgo de sufrir NVPO es 10%, 20%, 40%, 60% o 80% respectivamente.

Todas las escalas de riesgo de NVPO tienen un área bajo la curva entre 0,6 y 0,7 (Apfel= 0,68, Koivuranta= 0,66, Sinclair=0,66, Palazzo= 0,63).² El área bajo la curva de estas escalas podría considerarse escaso, pero han sido calibradas y validadas en diferentes poblaciones, demostrando ser una herramienta útil en la práctica clínica.¹¹⁰

Recordamos que estas escalas pronósticas (excepto la de Sinclair y la de Eberhart) fueron diseñadas y validadas en pacientes adultos ingresados, sometidos a cirugía bajo anestesia general balanceada, de manera que son predictoras del riesgo sólo en estas circunstancias. Además, son herramientas para predecir la probabilidad de un individuo de sufrir NVPO, pero ninguna de ellas es capaz de predecir con exactitud qué pacientes sufrirán NVPO.

5. Profilaxis de NVPO

Hay distintas opiniones sobre cómo realizar una profilaxis de NVPO: una profilaxis liberal y universal en todos los pacientes o una profilaxis proporcional al riesgo del paciente.¹¹¹ De momento, según indican las guías clínicas de NVPO, la medida demostrada más segura y coste-eficaz es la profilaxis proporcional al riesgo del paciente según las escalas pronósticas expuestas previamente.

Comenzaremos revisando cuándo y cómo realizar profilaxis de NVPO según las recomendaciones actuales de la ASA¹ (American Society of Anesthesiologists) y de la SEDAR¹¹² (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación), y revisaremos además los fármacos que se han demostrado útiles para la profilaxis y tratamiento de NVPO.

En primer lugar hay que revisar el riesgo del paciente de sufrir NVPO aplicando las escalas pronósticas de Apfel o Koivuranta, ya que de ello dependerá el uso de profilaxis antiemética. La profilaxis debe administrarse cuando el riesgo del paciente sea suficientemente elevado. Se puede realizar una profilaxis más “liberal” en cirugía

ambulatoria y en aquellos pacientes en los que la arcada o el vómito conlleva un riesgo médico nada despreciable como, por ejemplo, pacientes con las mandíbulas suturadas tras cirugía maxilofacial, neurocirugía con riesgo de sangrado con el aumento de presión intracraneal asociado a la arcada o cirugía esófago-gástrica.

El siguiente paso será disminuir el riesgo basal del paciente en la medida de lo posible mediante medidas generales. Seguidamente detallamos las recomendaciones de las últimas guías clínicas y su nivel de evidencia:

- Elección de anestesia regional antes que anestesia general (A1).
- Uso de propofol en la inducción y en el mantenimiento – TIVA (A1). Su administración disminuye la incidencia de NVPO durante las 6 primeras horas.
- Evitar el uso de óxido nitroso (A1) y anestésicos volátiles (A2).
- Minimizar el uso de opioides intraoperatorios (A2) y postoperatorios (A1).
- Hidratación adecuada (A2). Una hidratación de 20-30 ml/kg/h en cirugías con pérdidas hemáticas mínimas disminuye la incidencia de NVPO de manera global, independientemente del tipo de fluidoterapia utilizada.

En tercer lugar administrar profilaxis a adultos con riesgo moderado o alto (Apfel ≥ 2). El número de fármacos antieméticos a administrar depende del riesgo del paciente y de si utilizamos otro tipo de medidas para disminuir el riesgo basal. No se recomienda realizar profilaxis en aquellos pacientes con riesgo nulo o bajo (Apfel 0 y 1). En pacientes con riesgo moderado (Apfel 2) sí se debe usar profilaxis de NVPO, normalmente con un fármaco antiemético y medidas generales. Y en pacientes con riesgo alto o muy alto (Apfel 3 y 4) se debe usar una combinación de antieméticos y medidas generales. A continuación mostramos una tabla guía de la profilaxis según el riesgo del paciente basada en las recomendaciones actuales:

NIVEL DE RIESGO	REDUCIR EL RIESGO BASAL	PROFILAXIS FARMACOLÓGICA	
		CIRUGÍA SIN RIESGO DE COMPLICACIÓN SI NVPO	CIRUGÍA CON RIESGO DE COMPLICACIÓN SI NVPO
<u>Muy bajo o bajo</u> 0-1 puntos ≤ 20% incidencia	Sólo en cirugía con riesgo de complicaciones si NVPO	No	Monoterapia
<u>Moderado</u> 2 puntos ≤ 40% incidencia	Sí: medidas generales.	Monoterapia	Biterapia
<u>Alto o muy alto</u> 3-4 puntos > 40% incidencia	Sí: medidas generales. Valorar TIVA.	Biterapia	Terapia triple

5.1. Medidas farmacológicas

Detallaremos los fármacos antieméticos indicados para profilaxis de NVPO. Las dosis, el momento de administración y su evidencia se muestran en la siguiente tabla:

Fármaco	Dosis	Evidencia	Momento de administración	Evidencia
Ondansetrón	4 mg i.v.	A1	Final de la cirugía	A2
Granisetron	0,35-3 mg i.v.	A1	Final de la cirugía	A1
Tropisetron	2 mg i.v.	A1	Final de la cirugía	Opinión expertos
Palonosetrón	0,075 mg i.v.	A2	Inducción	A2
Dexametasona	4-8 mg i.v.	A1	Inducción	A1
Metilprednisolona	40 mg i.v.	A2		
Droperidol	0,625-1,25 mg i.v.	A1	Final de la cirugía	A1
Haloperidol	0,5- <2 mg i.m./i.v.	A1		
Escopolamina	Parche transdérmico	A1	4h antes de la cirugía	A1
Prometacina	6,5-12,5 mg i.v.	A2		
Dimenhidrinato	1 mg/kg i.v.	A1		
Aprepitant	40 mg v.o.	A2	Inducción	A2

- **Antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT₃)**

Conocidos como los “setrones”, bloquean los receptores de serotonina (5-HT₃) en el AP, NTS y aferencias vagales del tracto gastrointestinal. Los fármacos pertenecientes a este grupo son: ondansetrón, granisetron, dolasetron, tropisetron, ramosetrón y palonosetrón. El ondansetrón ha sido el más estudiado de todos ellos y de momento el “patrón oro”, ya que ha demostrado ser el más coste-eficaz de todos. La dosis recomendada es de 4 mg i.v. al final de la cirugía y su vida media de 4 h.¹¹³ Se tiende a considerar que su eficacia es mayor ante los vómitos que ante las náuseas, aunque la evidencia es controvertida.^{114, 115} Su número necesario para tratar (NNT) es de 6 para vómitos y 7 para náuseas.

El interés en el palonosetrón se basa en que es un fármaco de vida media más larga (40h) y no prolonga el intervalo QTc, al contrario que el resto de setrones. Es una de las opciones sugeridas por algunos autores para la profilaxis de NVPA.¹¹⁶ No sólo esto le hace diferente, sino también una especial unión al receptor de serotonina que provoca cambios conformacionales en dicho receptor.¹¹⁷

Las reacciones adversas más frecuentes de los inhibidores del receptor de 5-HT₃ son cefalea (número necesario para dañar –NND- = 36), elevación de las enzimas hepáticas, sin repercusión clínica (NND=31) y estreñimiento (NND=23). Todos los antagonistas de la serotonina (excepto el palonosetrón) bloquean in vitro los canales de sodio, pudiendo prolongar el intervalo QTc. En la práctica clínica, ondansetrón, tropisetron y granisetron pueden provocar esta prolongación y disminución de la frecuencia cardiaca de una manera dosis-dependiente. El uso de antagonistas de la serotonina en combinación con dexametasona o droperidol se ha demostrado igualmente seguro que la monoterapia.¹¹⁸

- **Corticoides**

La dexametasona ha demostrado su eficacia como antiemético en numerosos estudios clínicos.¹¹⁹⁻¹²¹ La dosis habitualmente utilizada es de 8 mg (NNT de 4), pero algunas guías clínicas recomiendan 4-5 mg tras el estudio multicéntrico IMPACT y revisiones sistemáticas, en las que 4 mg de dexametasona demostró ser eficaz como antiemético.^{55, 122} Un metaanálisis reciente ha demostrado la misma eficacia entre dexametasona 4-5 mg vs. 8-10 mg.¹²³ Dexametasona 8 mg preoperatoriamente mejora la calidad de la recuperación postoperatoria, ya que los pacientes sufren menos dolor, fatiga y NVPO.¹²³ El mecanismo de acción de la dexametasona como antiemético no se conoce con certeza, pero se proponen algunos como la inhibición del ácido

araquidónico y prostaglandinas, disminución de la liberación de 5-HT₃ del TGI, disminución del precursor de 5-HT en el sistema nervioso central, cambios en la permeabilidad de la BHE al paso de proteínas séricas,¹²⁴ liberación de endorfinas, potenciación del efecto de otros antieméticos por sensibilización de receptores¹¹⁹ y acción directa sobre el NTS mediante la activación de receptores de glucocorticoides.¹²⁵ Hay consenso en cuanto al momento de administración, que es en la inducción anestésica debido a su inicio de acción lento (2 horas).¹²⁶ La duración de su efecto es prolongada (72 horas). No se han descrito efectos adversos tras una dosis única de dexametasona a dosis antieméticas aparte de hiperglucemia entre las 6-12 horas¹²⁷ del postoperatorio en pacientes obesos, con intolerancia hidrocarbonada o con DM tipo 2.^{119, 128} No se ha demostrado que una única dosis de dexametasona 4-8 mg pueda producir inmunosupresión, infección de herida, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, retraso de la cicatrización o necrosis avascular femoral.¹²⁹ Sin embargo, se recomienda sopesar bien su uso en pacientes diabéticos, inmunosuprimidos o con úlcus. Su administración provoca escozor perineal.

Además de la dexametasona, la metilprednisolona ha demostrado ser un antiemético eficaz en dosis de 40 mg i.v.^{130, 131}

• Antagonistas dopaminérgicos D2

El droperidol en dosis de 0,625-1,25 mg i.v. es un eficaz antiemético.¹³²⁻¹³⁵ El NNT es de 5. Se recomienda su administración al final de la cirugía. Su mecanismo de acción consiste en bloquear los receptores dopaminérgicos D2 ubicados en el AP. Su vida media es de 2-3 horas. Tradicionalmente se considera que su efecto antinauseoso es mayor que el antiemético.¹³⁶ La FDA (Food and Drug Administration) envió una alerta en 2001 por el riesgo de arritmias asociado a su uso y se retiró de los hospitales de España y otros países. Se reintrodujo posteriormente para la prevención y tratamiento de las NVPO y de las náuseas y vómitos asociadas al uso de morfínicos (NNT=3). Según la recomendación de la FDA su uso requiere monitorización electrocardiográfica durante las 2-3 horas siguientes a su administración. Varios estudios han concluido que el efecto del droperidol y del ondansetrón a dosis antieméticas es el mismo. Además, el efecto del droperidol sobre el QTc no aumenta al administrarlo en combinación con ondansetrón.¹³⁷⁻¹³⁹

Si no fuera por la alerta de la FDA, la ASA en sus guías clínicas recomendaría este antiemético como primera línea en la profilaxis de NVPO. De hecho, las guías clínicas de manejo de NVPO de la SEDAR sí lo recomiendan como fármaco de primera línea,

para reservar el ondansetrón como fármaco de rescate. Se ha demostrado que las dosis profilácticas utilizadas actualmente no asocian eventos cardiológicos severos.

Más de un tercio de los pacientes tratados con opioides para el control del dolor postoperatorio van a sufrir NVPO. Ondansetrón, dexametasona y droperidol son eficaces en este tipo de NVPO, pero el fármaco más recomendado para esta situación es el droperidol, y es el único con esta indicación en nuestro país. Se recomienda añadir droperidol a la infusión de morfina controlada por el paciente (PCA) en dosis de 0,1 mg de droperidol por cada mg de morfina, con un máximo de 4 mg al día de droperidol, aunque la dosis mínima eficaz está pendiente de confirmar. Estas dosis reducen la incidencia de NVPO y los requerimientos de morfina.¹⁴⁰⁻¹⁴²

La eficacia antiemética del haloperidol ha sido estudiada a dosis bajas (0,5-2 mg i.v. o i.m.), solo y en combinación, con una NNT de 4 y 6 para náuseas y vómitos respectivamente.^{143, 144} Su vida media es de 16 horas. Falta evidencia para saber cuál es el mejor momento de administración,¹⁴⁵ pero su efectividad es comparable a la de droperidol u ondansetrón.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Su uso también está asociado a prolongación del intervalo QTc, aunque la evidencia muestra que a dosis bajas es seguro.^{143, 149}

La incidencia de reacciones adversas a los neurolépticos es proporcional a la dosis. El droperidol es tan bien tolerado como los setrones, aunque con más sedación (de manera dosis dependiente). Con el uso de los neurolépticos a dosis más altas que las recomendadas pueden aparecer ansiedad, inquietud, síntomas extrapiramidales (SEP) e incluso síndrome neuroléptico maligno.

- **Antagonistas colinérgicos muscarínicos**

Parche transdérmico de escopolamina: inicialmente empleado para tratar la cinetosis, este antiemético recupera un renovado interés. Se aplica el parche (1,5 mg) 4 horas antes de la cirugía debido a su inicio de acción lento (2-4h), consiguiendo una liberación continuada durante 72 horas.^{150, 151} Teóricamente provoca una alta incidencia de reacciones adversas de tipo colinérgico como boca seca, visión borrosa, agitación, disforia, vértigo o confusión,... aunque no se describe tal frecuencia en los últimos estudios realizados con este fármaco.^{152, 153} Las reacciones adversas pueden aparecer con más facilidad en niños y ancianos.

- **Antagonistas histaminérgicos H1: dexclorfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, ciclizina, meclizina**

Son fármacos menos empleados debido a la sedación que asocian. Han mostrado eficacia en algunos trabajos, pero no han sido suficientemente estudiados ni comparados con otras profilaxis como en el caso de otros antieméticos.¹⁵⁴ No son fármacos de primera línea en la profilaxis de NVPO según las guías actuales. Las reacciones adversas más frecuentes son sequedad de boca, visión borrosa, sedación y retención de orina.

- **Antagonistas de la neurokinina (NK-1): aprepitant, casopitant, rolapitant, fosaprepitant y vestipitant**

La sustancia P es un neuropéptido de la familia de la taquiquinina involucrado en la fisiopatología de las náuseas y vómitos debido a su unión a receptores NK-1 en el sistema nervioso central y periférico.¹⁵⁵ Estos fármacos inhiben de forma competitiva la acción de la sustancia P y previenen las náuseas y los vómitos a nivel central, ya que detienen la neurotransmisión en el NTS. Además de su mecanismo central también actúan mediante un mecanismo de acción a nivel periférico, bloqueando los receptores NK-1 de las terminaciones vagales intestinales, disminuyendo así la intensidad de las aferencias emetógenas.¹⁵⁶ El único fármaco de este grupo aprobado por la FDA para las NVPO es el aprepitant. Su vida media es de 40 horas y la dosis recomendada para profilaxis de NVPO es de 40 mg vía oral 1-3 horas antes de la cirugía. Este tipo de fármacos son muy bien tolerados, no provocando ni sedación ni prolongación del QTc.

El aprepitant tiene una eficacia comparable a la del ondansetrón, siendo más eficaz en la disminución de la intensidad de las náuseas en las primeras 48 horas y para la profilaxis de los vómitos a las 24 y 48 horas del postoperatorio.^{156, 157} Aunque hay que determinar el lugar de estos fármacos en la prevención y tratamiento de las NVPO, su dosis mínima eficaz y el efecto de su asociación con otros antieméticos.^{122, 158}

5.2. Medidas no farmacológicas

Existen técnicas no farmacológicas para la prevención de las NVPO como la acupuntura, la electroacupuntura, acupresión, estimulación eléctrica transcutánea e incluso la hipnosis.¹⁵⁹ Se han llevado a cabo varios estudios para evaluar la eficacia de

la estimulación del punto P6 en la prevención de NVPO con resultados dispares.¹⁶⁰⁻¹⁶² En ocasiones, la estimulación del punto P6 consigue una reducción de incidencia e intensidad de las náuseas y vómitos durante las primeras 6 horas del postoperatorio comparado con placebo, y es tan eficaz como cualquiera de los antieméticos comúnmente utilizados.

Sin embargo, aunque fáciles de aplicar, en la práctica clínica no se usan posiblemente porque no estamos familiarizados, las recomendaciones son poco claras, los fármacos son más fáciles de administrar y no hay suficiente evidencia.¹⁶³

5.3. Combinación de antieméticos

La combinación de antieméticos ha demostrado con contundencia una mayor eficacia que la monoterapia para la profilaxis de NVPO. La combinación de antieméticos con distinto mecanismo de acción tiene un efecto aditivo en cuanto a la reducción de la aparición de NVPO.¹⁶⁴ Se han publicado numerosos estudios que demuestran mayor eficacia de las distintas combinaciones de antieméticos vs. monoterapia y vs. placebo, de forma que la evidencia en la que se basa esta afirmación es consistente.^{119, 150, 164-167} Cada intervención que aplicamos para la reducción de la incidencia de NVPO lo hace en un 25-30%.^{55, 168} La dosis mínima eficaz de los distintos antieméticos cuando son usados en combinación todavía no ha sido estudiada en profundidad.

5.4. Medidas de poca eficacia

Metoclopramida 10 mg i.v., alfa-2 agonistas, fenotiazinas (perfenazina), gabapentina, mirtazapina, midazolam, nalmefene, naloxona, cannabinoides (nabilona y tetraahidrocanabinol), esomeprazol, efedrina, parches de nicotina en no fumadores, alcohol isopropílico, raíz de jengibre, musicoterapia e hipnosis.

6. Tratamiento de NVPO

Tras un primer episodio de NVPO que no se trata, la recurrencia puede ser tan alta como del 84%.¹⁶⁹ En general, se puede utilizar para el tratamiento de las NVPO los mismos fármacos que usamos para la profilaxis, también las combinaciones. Lo importante es saber elegir el antiemético de rescate según la profilaxis que se ha administrado, es decir, el fármaco que usamos como primera línea de rescate debe pertenecer a un grupo farmacológico diferente de los utilizados para la profilaxis si han transcurrido menos de 6 horas desde su administración, a excepción de la dexametasona, los parches de escopolamina, el aprepitant y el palonosetrón que, debido a su larga vida media, no deben ser repetidos. Si no se ha administrado profilaxis antiemética se recomienda tratar las NVPO con dosis bajas de antagonistas 5-HT₃.

El fármaco más estudiado como tratamiento de las NVPO es el ondansetrón. Su dosis para tratamiento es de 1 mg i.v.^{170, 171} El droperidol a dosis entre 0,625-1,25 mg i.v. también es útil. No hay datos suficientes acerca de la dexametasona. Su eficacia como primera opción en el tratamiento de NVPO es dudosa debido a su lento inicio de acción, pero puede ser un fármaco útil como coadyuvante.¹²¹ El propofol a dosis bajas (20 mg i.v.) así como el midazolam parecen útiles, pero con una duración de acción mucho más corta que la de los antieméticos habituales.¹⁷²

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

II.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Ya hemos comentado en la introducción que la incidencia de NVPO se mantiene en torno a un 30% en la población general y que incluso alcanza el 80% en pacientes de alto riesgo, a pesar del desarrollo de fármacos más potentes y seguros y a la mejora en la identificación de pacientes de riesgo. En numerosos estudios ha quedado suficientemente demostrado el beneficio de la profilaxis de las NVPO en pacientes con riesgo elevado. A su vez también queda clara la indicación del tratamiento una vez se manifiesta dicha complicación. Ambas decisiones no buscan otros objetivos que evitar la repercusión negativa que los episodios de NVPO tienen tanto sobre el bienestar del paciente como por las complicaciones médicas que puedan derivarse. Por otra parte, el coste económico asociado nos empuja a buscar recursos que siendo muy eficaces sean ventajosos en costes.

Mejorar la satisfacción de los pacientes es un deber en la actualidad que va más allá del propio resultado anestésico-quirúrgico. Y el hecho de que los mismos pacientes consideren las NVPO como uno de los efectos adversos más desagradables asociados a la cirugía, incluso tan o más desagradables que el dolor postoperatorio, nos implica directamente en seguir investigando y buscar la manera de disminuir su incidencia y severidad. Es muy frecuente que aquellos pacientes que han sufrido NVPO en cirugías previas lo manifiesten como una de las peores experiencias del postoperatorio, e incluso hoy en día aún se considera una forma de “eliminar la anestesia”.

Los diferentes estudios que tienen como finalidad reconocer aquellos parámetros considerados como factores de riesgo para la aparición de NVPO suponen una gran ayuda para seleccionar los pacientes y adecuar el tratamiento más beneficioso. En este sentido las escalas simplificadas anteriormente comentadas, de las cuales la más utilizada es la de Apfel, permiten seleccionar el grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar NVPO y que por tanto tienen un mayor beneficio al aplicar la profilaxis antiemética.

Un estudio preliminar realizado en nuestro hospital para observar la incidencia real de NVPO en mujeres intervenidas de colecistectomía por vía laparoscópica confirmó nuestras sospechas. El 75% de nuestras pacientes sufrían NVPO. Como hemos señalado

anteriormente, la colecistectomía laparoscópica se considera un predictor independiente de NVPO aunque en las escalas pronósticas, que se habían desarrollado previamente, el tipo de cirugía no se haya considerado. En vista de las características de nuestra población y la alta incidencia que refería, decidimos realizar una profilaxis con combinación de fármacos con distinto mecanismo de acción en todas las pacientes.

Dada la escasez de estudios de combinaciones donde se busque la dosis mínima eficaz de los distintos antieméticos empleados, fue por lo que decidimos estudiar una asociación de eficacia ya demostrada con la intención de encontrar las dosis que lograsen la mayor eficacia con el menor riesgo y que además económicamente supusieran un mayor ahorro frente a los gastos ocasionados por la aparición de NVPO.

Para conseguir una muestra homogénea se siguieron unos criterios de inclusión y de exclusión así como una técnica anestésica y analgésica postoperatoria igual en todos los casos.

No se contempló la existencia de un grupo placebo no sólo por sus implicaciones éticas sino porque no se trataba de demostrar la ventaja de la utilización de la profilaxis antiemética y sí demostrar la dosis mínima eficaz asociada a menos efectos secundarios y menor coste.

Se realizó un estudio prospectivo aleatorio y doble ciego estableciendo tres grupos de pacientes según la combinación farmacológica antiemética utilizada:

Grupo A: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 8 mg.

Grupo B: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 4 mg.

Grupo C: Ondansetrón 2 mg + Dexametasona 8 mg.

El ondansetrón es considerado actualmente el fármaco de elección para la profilaxis y tratamiento de las NVPO debido a su eficacia y la escasa incidencia de somnolencia.

La dexametasona, aunque con un mecanismo de acción como antiemético desconocido, ha demostrado su eficacia como antiemético.

La combinación ondansetrón + dexametasona ha sido una de las más estudiadas y su eficacia es clara.

El objetivo principal de este estudio es reconocer la dosis mínima eficaz de ondansetrón y dexametasona administrados en combinación para la profilaxis de NVPO en pacientes sometidas a colecistectomía por vía laparoscópica, durante las primeras 48 horas del postoperatorio, a través de su respuesta completa.

Como objetivos secundarios se plantearon:

- Evaluar la incidencia de náuseas y episodios eméticos en las primeras 48 horas en pacientes con profilaxis antiemética.
- Evaluar la necesidad de analgesia postoperatoria.
- Evaluar la necesidad de tratamiento de rescate para NVPO.
- Estudiar posibles reacciones adversas asociadas a los antieméticos.

Por último, hemos analizado la relación coste-efectividad (CE) de las diferentes combinaciones de antieméticos, ya que las implicaciones económicas tienen actualmente, por razones obvias, un gran interés en todo lo relacionado con la sanidad. En estos días en que los recursos económicos cada vez son menores y la medicina de calidad más cara, hemos de valorar la distribución de recursos en orden a utilizar aquello que siendo eficaz sea más ventajoso en costes.

Un estudio fármaco-económico nos ayuda a tomar una decisión clínica útil entre distintas alternativas terapéuticas competitivas. En muchas ocasiones son las instituciones las que finalmente toman las decisiones, no sólo teniendo en cuenta los resultados de los estudios económicos si no según estándares subjetivos y en virtud de sus costes, por lo que es recomendable que cada institución realice sus propios estudios.

MATERIAL Y METODOS

III.- MATERIAL Y METODOS

1. Tipo de estudio

Estudio postautorización tipo ensayo clínico, aleatorio y doble ciego.

Los estudios postautorización (EPA) son aquellos estudios clínicos o epidemiológicos realizados durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica o según las condiciones normales de uso.

Se considera ensayo clínico en cuanto la asignación de los tratamientos se ha realizado de forma aleatorizada.

Estudio doble ciego: ni los individuos participantes ni los investigadores saben a qué grupo pertenece el paciente, en nuestro caso qué combinación antiemética se administra. Solamente después de haberse analizado todas las variables, y concluido el experimento, los investigadores conocen qué individuos pertenecen a cada grupo.

2. Selección de pacientes

Se seleccionaron 28 pacientes en cada grupo según unos criterios de inclusión y exclusión definidos.

2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- a) Mujer de entre 18 y 75 años.
- b) IMC < 40 kg/m².
- c) Estado físico previo ASA I-III.
- d) Sometida a colecistectomía laparoscópica programada.
- e) Consentimiento informado.

2.2. Criterios de exclusión

No se incluyeron en el estudio aquellas pacientes que presentaban:

- a) Consumo crónico de opiáceos y/o drogas.
- b) Tratamiento crónico con antidopaminérgicos, corticoides o consumo de algún antiemético las 24 horas previas a la intervención.
- c) Consumo de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (amitriptilina, clorimipramina, mianserina, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina).
- d) Consumo de fármacos que aumentan la formación de serotonina (algunos antidepresivos IMAO como la clorgilina).
- e) Consumo de fármacos con actividad antiserotonérgica (antihistamínicos, fenotiacinas, alcaloides del cornezuelo del centeno y ciproheptadina).
- f) Alergia a opiáceos y/o AINES y/o antiserotonérgicos y/o corticosteroides.
- g) Náuseas y/o vómitos durante las 24 horas previas a la cirugía.

2.3. Distribución de las pacientes

Las pacientes se distribuyeron de forma aleatoria, en función de la profilaxis antiemética empleada, en tres grupos denominados A, B y C:

Grupo A: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 8 mg.

Grupo B: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 4 mg.

Grupo C: Ondansetrón 2 mg + Dexametasona 8 mg.

3. Visita preoperatoria y premedicación

La visita preoperatoria intrahospitalaria el día previo a la intervención quirúrgica fue realizada a todas las pacientes por la misma persona. En la anamnesis se comprobó que las pacientes cumplían los criterios de inclusión y que no presentaban ningún criterio de exclusión. Se recogieron los siguientes datos: edad, peso y talla, antecedentes patológicos personales y familiares, historia de vértigos y cefaleas, nivel de ansiedad, fecha de la última menstruación, reacciones de hipersensibilidad a fármacos y otras sustancias, hábitos personales -ingesta de alcohol, tabaco y consumo de fármacos-, experiencias quirúrgicas previas, historia previa de NVPO, historia de cinetosis, presión arterial y frecuencia cardíaca más frecuentes entre varias determinaciones recogidas en la planta de hospitalización.

Todas las pacientes fueron informadas de las características del estudio y se les solicitó, por escrito, su consentimiento para ser incluidas en el mismo (ANEXOS 1 y 2).

Se les explicó la técnica quirúrgica y anestésica que se iba a utilizar y el tratamiento del dolor que iban a recibir en el periodo postoperatorio, mostrando su conformidad.

Dada la naturaleza del estudio, se explicó a las pacientes lo que entendemos por náusea, vómito y arcada. Se les insistió que si presentaban alguno de estos episodios avisasen al personal de enfermería, especialmente instruido para su valoración.

Finalmente, todas las pacientes fueron premedicadas con diacepam 0,1 mg/kg vía oral a las 22 h del día previo a la intervención.

Previamente a la cirugía se comprobó que las pacientes seguían cumpliendo los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión. Se procedía entonces a su randomización.

4. Profilaxis antiemética

Con el fin de realizar el estudio doble ciego, una persona no implicada ni en la anestesia ni en el seguimiento postoperatorio de las pacientes, preparaba la profilaxis antiemética.

Para cada paciente se preparaban dos jeringas, etiquetadas como 1 y 2, con 2 ml de solución cada una, cuyo contenido dependía del grupo al que era asignada la paciente.

En el grupo A, la jeringa 1 contenía 4 mg de ondansetrón (2 ml) y la jeringa 2 contenía 8 mg de dexametasona (2 ml).

En el grupo B, la jeringa 1 contenía 4 mg de ondansetrón (2 ml) y la jeringa 2 contenía 4 mg de dexametasona más suero salino (ClNa 0,9%) hasta un volumen total de 2 ml.

En el grupo C, la jeringa 1 contenía 2 mg de ondansetrón más suero salino hasta un volumen total de 2 ml, y la jeringa 2 contenía 8 mg de dexametasona (2 ml).

Las jeringas 1 y 2 fueron administradas inmediatamente después de la inducción anestésica. La vía de administración fue intravenosa directa.

En la Tabla 1 se muestra la composición de cada jeringa en relación con el grupo y el momento de administración.

INDUCCION

	JERINGA 1	JERINGA 2
Grupo A	Ondansetrón 4 mg	Dexametasona 8 mg
Grupo B	Ondansetrón 4 mg	Dexametasona 4 mg
Grupo C	Ondansetrón 2 mg	Dexametasona 8 mg

Tabla 1: profilaxis antiemética en cada uno de los grupos. Las jeringas 1 y 2 se administraban inmediatamente después de la inducción anestésica.

5. Técnica anestésica y analgésica

5.1. Peroperatorio

A su llegada al área quirúrgica se canuló una vía venosa periférica en el antebrazo y se administraron 500 ml de suero Ringer-Lactato.

Una vez las pacientes fueron introducidas en el quirófano se monitorizaron: ECG con frecuencia cardíaca (FC), presión arterial no invasiva (PANI) y saturación de oxígeno medida mediante pulsioximetría (SpO_2), anotándose los valores basales.

Posteriormente, se preoxigenó a cada una de las pacientes con $FiO_2 = 100\%$ durante cinco minutos.

La inducción se realizó con los siguientes fármacos:

- Atropina: 0,01mg/kg.
- Hipnótico: Tiopental 5 mg/kg.
- Analgésico: Fentanilo 2 μ g/kg.
- Relajante muscular: Atracurio 0,5 mg/kg.

Inmediatamente después de la inducción anestésica se administraron las jeringas etiquetadas como 1 y 2, mediante inyección intravenosa directa.

A continuación, el anestesiólogo ventiló de forma manual, mediante mascarilla facial con $FiO_2 = 100\%$, siendo controladas las variables hemodinámicas y la oxigenación. Se procedió a la intubación orotraqueal a los 4-5 minutos de la administración del relajante muscular. A todas las pacientes se les colocó una sonda nasogástrica para uso estrictamente intraoperatorio, retirándose al final del procedimiento quirúrgico.

Una vez comprobada la correcta colocación del tubo orotraqueal, cada paciente fue conectada a un respirador volumétrico y ventilada con una mezcla de oxígeno/aire ($FiO_2 = 40\%$) con un volumen corriente de 10 ml/kg y una frecuencia respiratoria de 12

ventilaciones por minuto. Estos parámetros ventilatorios se modificaron para mantener una presión parcial de CO₂ al final de la espiración (ETCO₂) alrededor de 30 mmHg.

El mantenimiento de la anestesia se realizó con los siguientes fármacos:

- Oxígeno/Aire (FiO₂ = 40%).
- Sevoflurano, vaporización continua en un porcentaje dependiente de la profundidad anestésica y no superior al 2 % espirado.
- Dosis adicionales de fentanilo en bolo a demanda dependiendo de la profundidad anestésica; y de atracurio en infusión continua para mantener un tren de cuatro (TOF) entre 0 y 2 respuestas.

Se monitorizaron de forma continua el ECG, FC, SpO₂, ETCO₂, volumen corriente, volumen minuto, FR, presiones de vía aérea, fracción inspirada y espirada de oxígeno y sevoflurano y grado de bloqueo neuromuscular. A intervalos de 5 minutos se midió la PANI.

La administración de líquidos intraoperatorios se realizó mediante suero Ringer-Lactato, manteniendo un balance equilibrado.

Treinta minutos antes del fin de la cirugía se administró tramadol 1mg/kg en infusión i.v. lenta durante 30 min.

5.2. Fase de despertar

La administración de sevoflurano se suspendió al final de la intervención, considerando ésta como la finalización de la sutura de la herida quirúrgica.

A continuación se revirtió el bloqueo neuromuscular con neostigmina 0,035 mg/kg (máxima dosis 2 mg) y atropina 0,4 mg/mg de neostigmina.

Una vez comprobado que cada paciente presentaba respiración espontánea adecuada, con una frecuencia respiratoria mayor de 9 resp/min durante 5 minutos, y una apertura espontánea de los ojos, se le extubó. Posteriormente fueron trasladadas a la URPA.

5.3. Periodo postoperatorio en la URPA

Al ingreso en la URPA se les administró, a todas las pacientes, O₂ mediante mascarilla facial tipo Venturi con FiO₂ = 40 %.

La monitorización consistió en la medición continua de ECG, SpO₂, FR, FC y PANI. Durante la estancia se valoró la incidencia de náuseas, EE, intensidad de dolor, nivel de sedación y aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM). Para la valoración del dolor se utilizó la escala verbal analógica (EVA), método de valoración subjetivo en el cual la paciente puntúa la intensidad de su dolor en una escala que va desde 0 (ausencia de dolor) hasta 10 (máximo dolor imaginable).

La analgesia postoperatoria se realizó mediante la administración de paracetamol 1 g i.v. al ingreso en la URPA. Como tratamiento de rescate se indicó tramadol 0,5 mg/kg en infusión i.v. lenta durante 30 minutos si EVA \geq 4 en reposo (máximo 3 dosis que podían administrarse una a continuación de la otra).

Se registró la presencia de NVPO. Como tratamiento de rescate de NVPO se indicó droperidol 0,625 mg vía intravenosa si: la paciente presentaba náuseas de más de 10 minutos de duración y/o más de un episodio emético (EE) en 15 minutos y/o la paciente lo solicitaba en cualquier momento. Se consideraron dos EE como diferentes, cuando estaban separados por un periodo de un minuto. Si no cedían los síntomas se repetía la misma dosis a los 30 minutos. Si esta segunda dosis no era efectiva se administraba ondansetron 1mg.via intravenosa.

Cada 30 minutos se valoraba la posibilidad de retirar la administración de O₂ si la paciente mantenía SpO₂ mayor o igual a 95% respirando aire ambiente (FiO₂ = 21%).

A las dos horas del ingreso en URPA, si la paciente reunía los criterios habituales de alta, era trasladada a la planta de hospitalización.

5.4. Periodo postoperatorio en planta

En la habitación se continuó el tratamiento analgésico protocolizado, el cual se mantuvo durante las 48h siguientes a la cirugía, tiempo que duró el estudio.

Protocolo analgésico:

Día Primero:

- Paracetamol 1 g i.v. c/6h.
- Tramadol 0,5 mg/kg administrados en infusión i.v. lenta durante 30 min c/6h.

Rescate: Tramadol (PRN) 0,5 mg/kg administrados en infusión i.v. lenta durante 30 min si EVA ≥ 4 en reposo (máximo 4 dosis/día).

Día Segundo:

- Paracetamol 1g v.o. c/6h.

Rescate: Tramadol (PRN) 50 mg v.o. si EVA ≥ 4 (máximo 8 dosis/día).

Día Tercero:

- Paracetamol (PRN) 1g v.o. si EVA ≥ 4 (máximo 4 dosis/día).

El responsable de enfermería a cargo de la paciente valoraba cada cuatro horas el nivel de sedación, el nivel de analgesia, la FR y las variables hemodinámicas. También se registró en planta la presencia de náuseas y EE, la medicación administrada y la aparición de RAM. Se seleccionó un grupo de enfermería en la planta de hospitalización, a quienes se les informó del estudio a realizar y se les explicó la definición y valoración de náuseas y/o EE, así como cuando debían administrar la medicación de rescate de NVPO y analgésica; y tenían contacto permanente con el médico responsable del estudio para solventar las posibles dudas.

Como tratamiento de rescate de las NVPO se indicó 0,625 mg i.v. de droperidol. Su administración se realizó cuando las pacientes lo solicitaban personalmente y/o presentaban náuseas durante un periodo superior a 10 minutos y/o más de un EE en 15 minutos. Si seguían necesitando tratamiento se repetía la misma dosis de droperidol a los 30 minutos. En caso de no ceder tras la administración de droperidol se dispuso la administración de ondansetrón 1 mg i.v.

6. Técnica quirúrgica

En todas las pacientes se realizó la extirpación de la vesícula biliar, colecistectomía, por medio de técnica laparoscópica.

Material empleado:

Sistema de imagen integrado por una videocámara y un procesador, un laparoscopio, una fuente de luz fría y un monitor de alta resolución. Insuflador de gas CO₂ con capacidad de flujo de entrada > 9 l x min, de esta forma se consigue aumentar la presión intraabdominal que en condiciones normales coincide con la presión atmosférica, es decir, 0. La presión intraabdominal aumenta en situaciones especiales como: tos (80 cm H₂O), vómito (60 cm H₂O), defecación (35 cm H₂O). Habitualmente la presión intraabdominal puede oscilar desde cifras subatmosféricas hasta 10-12 cm H₂O (1mm Hg = 1,36 cm H₂O).

En cirugía laparoscópica trabajamos a una presión intraabdominal ligera (entre 10-20 cm de H₂O se consideran efectos fisiológicos bien compensados, poco significativos en el orden clínico).

Puertos de trabajo empleados:

Entrada a cavidad abdominal por cirugía convencional abierta mediante incisión de 1 cm a nivel supraumbilical y colocación de trocar de Hasson para insuflar la cavidad.

1 trocar de Hasson

1 trocar de 11 mm

2 trócares de 5 mm

Pinzas y Herramientas de trabajo:

2 pinzas de tracción endoscópica

1 pinza de disección endoscópica

1 electrodo de disección (gancho monopolar)

1 tijera endoscópica

1 grapadora endoclip

1 equipo de aspiración-irrigación.

Se describen dos escuelas para la realización de la colecistectomía laparoscópica con pequeñas diferencias entre ellas que básicamente afectan a la posición de la paciente así como la ubicación del cirujano (Fig. 1).

- Escuela Europea: paciente en decúbito dorsal y con las piernas abiertas, con colocación de cirujano entre las piernas de la paciente; a la izquierda de la paciente se coloca el ayudante portador de la videocámara y pinza de tracción; a la derecha un segundo asistente si fuera necesario.
- Escuela Americana: el paciente se coloca en decúbito dorsal con piernas cerradas y estiradas; el cirujano se coloca a la izquierda del paciente y su ayudante a la derecha del mismo y segundo asistente portador de la videocámara se coloca al lado del cirujano.

La cirugía se ve facilitada con la posición de anti-Trendelenburg de la paciente en aproximadamente 10-15 grados y discretamente ladeada hacia el lado izquierdo.

Como gas se utilizó el CO₂. La vía de entrada del gas y distensión abdominal fue en todos los casos a través del trócar de Hasson y por tanto por cirugía convencional abierta a través de incisión supraumbilical periumbilical de 1 cm. Dicha incisión se empleó para la posterior extracción de la pieza quirúrgica.

La distribución de los portales fue en todos los casos con tres trócares complementarios al trócar de Hasson (Fig. 2):

- Trócar nº 11 mm subxifoideo: para pinza hemostática de cauterización tipo gancho monopolar Hulk, pinza de disección y tracción así como grapadora endoclip para clampaje de pedículo (arteria cística y conducto cístico con dos agrafes distales y uno proximal).
- Trócar nº 5 mm en situación de hipocondrio derecho para pinza de tracción.
- Trócar nº 5 mm en pararectal derecho para pinza de tracción.

Estos dos portales de 5 mm pueden variar su localización en la escuela europea , donde el cirujano manipula las dos pinzas, una de tracción y otra de sección

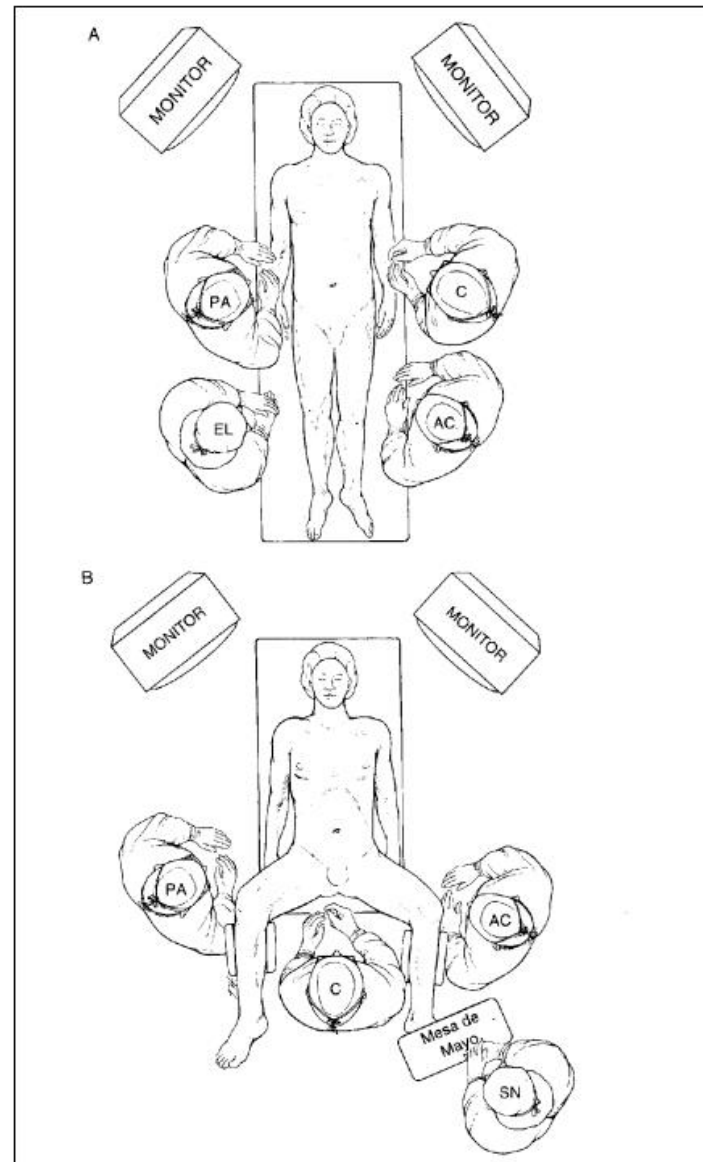
La entrada del gas a la cavidad abdominal se realizó a través del trócar de Hasson y se mantuvo una presión intraabdominal de 11-12 cm H₂O durante el acto quirúrgico.

Al inicio se colocó SNG para vaciamiento de cámara gástrica, retirándose al finalizar la intervención antes del despertar del paciente.

La extracción de la pieza quirúrgica se realizó en todos los casos dentro de bolsa protectora a través de la incisión umbilical retirando para ello la óptica, procediéndose entonces al lavado de cavidad abdominal con suero fisiológico y posterior colocación de drenaje aspirativo tipo redón en el lecho hepático.

La retirada de los trócares se realizó bajo visión directa verificando la ausencia de sangrado en los puntos de entrada.

Antes del cierre de las incisiones se facilitó la retirada del gas de la cavidad. En todos los casos se cerró la incisión umbilical en dos planos: un primer plano de aponeurosis y peritoneo a puntos sueltos de Dexon 2 y posterior cierre de la piel. En el resto de portales se cerró únicamente la piel mediante puntos de s.c. de material reabsorbible de 2/0, evitando así la necesidad de retirar puntos en una posterior visita ambulatoria.



Distribución A: Colecistectomía por técnica americana
Distribución B: Colecistectomía por técnica francesa

Fig. 1: posiciones del equipo quirúrgico y la paciente.

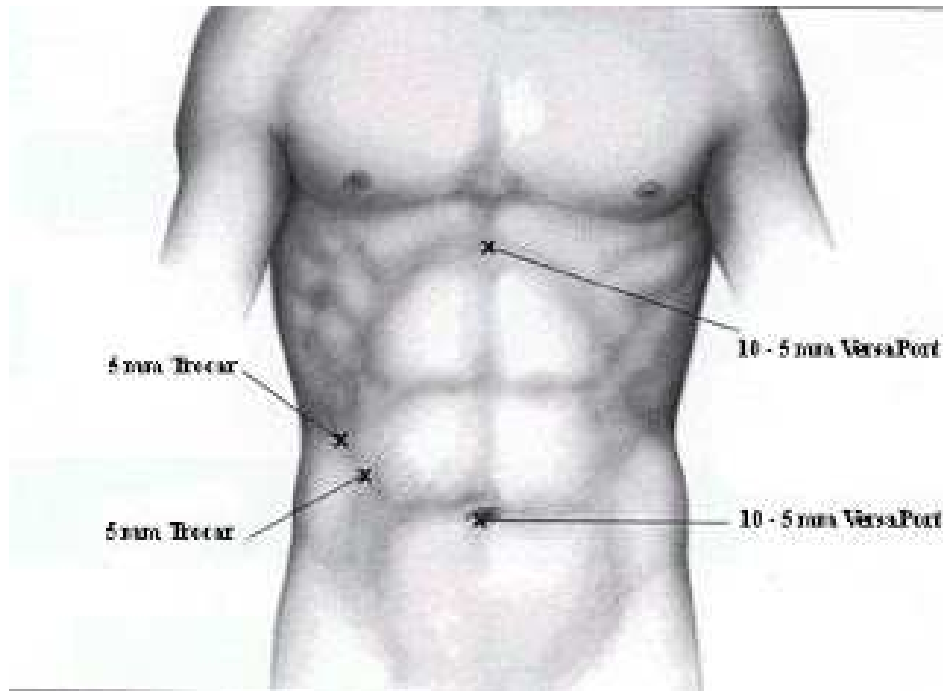


Fig. 2: colocación de trócares. Según la escuela americana.

7. Parámetros analizados

7.1. Visita preoperatoria

En la visita preoperatoria, realizada por el mismo médico en todas las pacientes, se recogieron y analizaron los siguientes parámetros:

- a) Edad en años.
- b) Peso en kg.
- c) Talla en metros.
- d) Índice de masa corporal (IMC) en kg/m^2 .
- e) Constantes: PANI y FC.
- f) Historia de alergias.
- g) Historia de experiencias quirúrgicas previas: sí o no.
- h) Historia de NVPO: sí o no.
- i) Historia de cinetosis: sí o no.
- j) Consumo de tabaco: sí (ocasional o diario) o no (ex-fumadoras o nunca).
- k) Historia de cefalea: sí o no.
- l) Fecha de la última menstruación, con cuatro categorías según el día del ciclo menstrual en el que se encontraban el día de la intervención: del día 1 al 6 (fase menstrual), del 7 al 16 (fase folicular y ovulatoria), del 17 al previo a la menstruación (fase lútea) y postmenopáusica o amenorreica.
- m) Consumo de fármacos: sí o no y cuáles, con especial énfasis en las últimas 24 h.
- n) Valor subjetivo del grado de ansiedad previo a la cirugía con tres categorías: tranquila, nerviosa y muy nerviosa.

7.2. Parámetros recogidos en el peroperatorio

Durante el periodo peroperatorio se valoraron:

- a) Tiempo de ayuno preoperatorio, en horas, desde la última ingesta hasta la inducción.
- b) Momento de inicio de cirugía (primera incisión) y de fin de cirugía (fin de sutura).
- c) Tiempos de inicio de inducción anestésica y despertar.
- d) Tiempo de neumo.
- e) Tiempo de extubación, en minutos, desde el fin de la cirugía hasta la extubación.
- f) Fármacos utilizados durante el intraoperatorio y sus dosis.
- g) ECG.
- h) Constantes: PANI, FC, SpO₂, ETCO₂.
- i) Fluidoterapia empleada.

Todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico y anestésico.

7.3. Parámetros recogidos en la URPA

Durante la estancia en URPA, se recogieron a los 5, 30, 60 y 120 minutos los siguientes parámetros:

- a) NVPO.

Se valoró la presencia o ausencia de náuseas y/o episodios eméticos según los siguientes criterios:

Náuseas: sí o no.

Episodios eméticos: sí o no y número de ellos. Se consideraron como tales cualquier episodio de arcadas y/o vómitos (se consideraron EE diferentes si se encontraban separados por al menos un minuto).

Estos parámetros fueron valorados siempre por la misma persona, que desconocía el tipo de profilaxis administrada a las pacientes.

b) Necesidad de tratamiento de rescate de NVPO.

Durante la estancia en la URPA se valoró la necesidad de tratamiento de rescate de NVPO.

c) Nivel de sedación, según cinco categorías:

- 4 - Totalmente despierta, ojos abiertos.
- 3 - Somnolienta, ojos cerrados, no dormida.
- 2 - Dormida, responde a órdenes verbales.
- 1 - Dormida, responde a estímulo táctil o doloroso.
- 0 - No responde.

d) Grado de dolor en reposo según EVA. Según el resultado se clasificaron en cuatro categorías:

- Ausencia de dolor.
- Dolor leve: de más de 0 hasta <3.
- Dolor moderado: de 3 hasta 7.
- Dolor severo: mayor de 7 hasta 10.

e) Consumo de Tramadol (mg y mg/kg).

f) Constantes: ECG continuo, PANI, FC, SpO₂ y FR.

g) RAM: cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco a las dosis habitualmente empleadas.

7.4. Parámetros recogidos en la planta de hospitalización

Durante el tiempo que duró el seguimiento postoperatorio de las pacientes en la planta de hospitalización se recogieron los siguientes parámetros, a las 12, 24 y 48 h:

a) NVPO.

Se valoró la presencia o ausencia de náuseas y/o episodios eméticos según los siguientes criterios:

Náuseas: sí o no.

Episodios eméticos: sí o no y número de ellos.

b) Necesidad de tratamiento de rescate de NVPO.

c) Nivel de sedación, según cinco categorías:

4 - Totalmente despierta, ojos abiertos.

3 - Somnolienta, ojos cerrados, no dormida.

2 - Dormida, responde a órdenes verbales.

1 - Dormida, responde a estímulo táctil o doloroso.

0 - No responde.

d) Grado de dolor en reposo, con el movimiento o con la tos según EVA. Según el resultado se clasificaron en cuatro categorías:

- Ausencia de dolor.

- Dolor leve: de más de 0 hasta <3.

- Dolor moderado: de 3 hasta 7.

- Dolor severo: mayor de 7 hasta 10.

e) Consumo de Paracetamol (mg y mg/kg).

f) Consumo de Tramadol (mg y mg/kg).

g) Necesidad de SNG.

- h) Constantes: PANI, FC y FR.
- i) RAM.

8. Estudio Coste- Efectividad (CE)

Hemos analizado la relación coste-efectividad¹⁷³⁻¹⁷⁶ de las diferentes combinaciones de antieméticos. Para analizar los resultados, construimos un árbol de decisión dividiendo cada grupo en nueve subgrupos mutuamente excluyentes (Fig. 3), calculando la probabilidad de cada paciente para pertenecer a cada subgrupo.¹⁷⁷

Los criterios para su distribución se basaron en:

- a) La frecuencia de NVPO después de la profilaxis antiemética.
- b) La necesidad de tratamiento antiemético de rescate.
- c) La incidencia de reacciones adversas.
- d) La necesidad de tratamiento de dichas reacciones adversas.

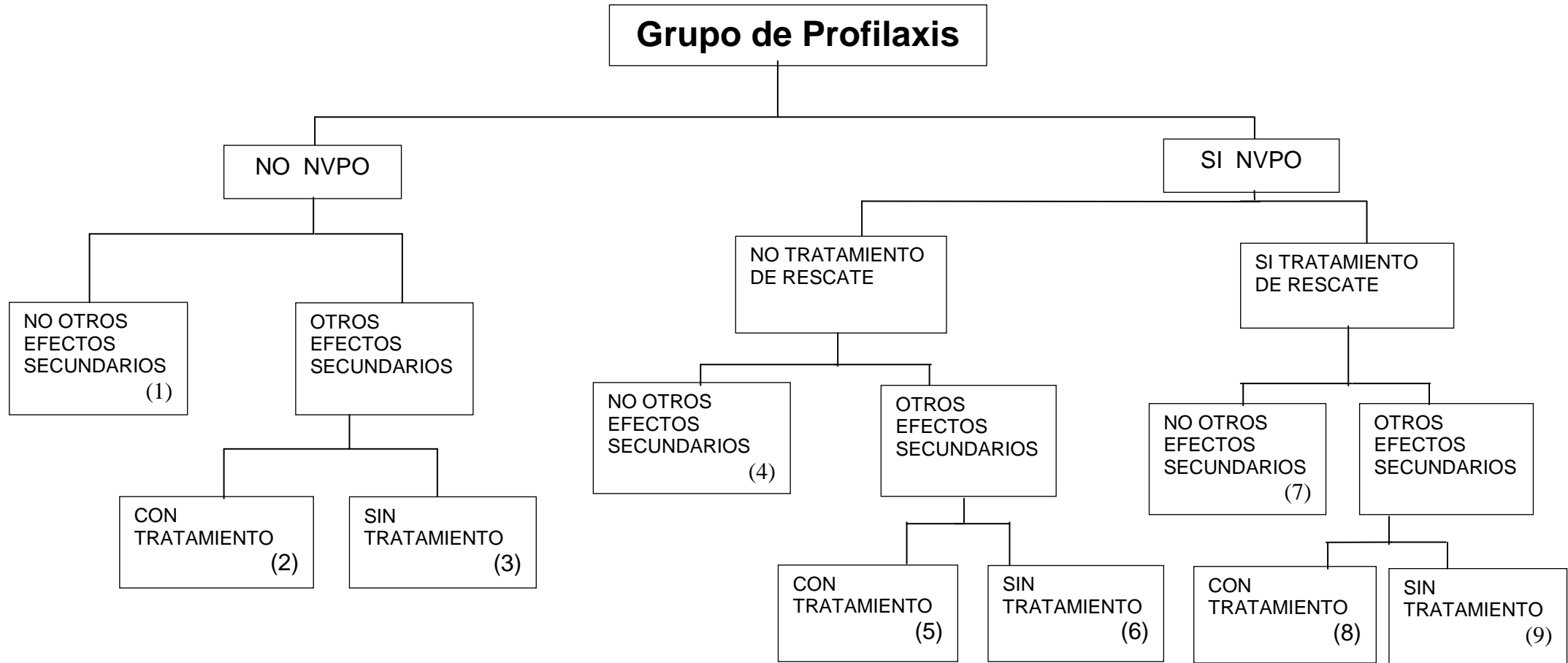


Fig. 3 : árbol de decisión para la distribución de las pacientes en cada uno de los subgrupos. Estudio coste-efectividad de las diferentes combinaciones de antieméticos.

Se calcularon los costes¹⁷⁸ directos de cada uno de los subgrupos asignados como se indica a continuación:

- (1) Coste de la profilaxis antiemética.
- (2) Coste de la profilaxis antiemética, de las reacciones adversas y de su tratamiento.
- (3) Coste de la profilaxis antiemética y de las reacciones adversas.
- (4) Coste de la profilaxis antiemética y de la valoración y manejo de las NVPO.
- (5) Coste de la profilaxis antiemética, de la valoración y manejo de las NVPO, de las reacciones adversas y de su tratamiento.
- (6) Coste de la profilaxis antiemética, de la valoración y manejo de las NVPO y de las reacciones adversas.
- (7) Coste de la profilaxis antiemética, de la valoración y manejo de las NVPO y del tratamiento de rescate.
- (8) Coste de la profilaxis antiemética, de la valoración y manejo de las NVPO, del tratamiento de rescate, de las reacciones adversas y de su tratamiento.
- (9) Coste de la profilaxis antiemética, de la valoración y manejo de las NVPO, del tratamiento de rescate y de las reacciones adversas.

Los costes de la profilaxis antiemética incluyen el coste del fármaco y de los materiales utilizados para su administración.

Los costes de las NVPO incluyen el tiempo utilizado por enfermería en el seguimiento y monitorización de los episodios, entrega, vaciado y limpieza de utensilios, realización de limpieza y enjuagues bucales, poniendo cómoda a la paciente y cambiándole de ropa de cama tras cada episodio emético; y administrando el tratamiento, si está indicado, así como la anotación de todos estos hechos en la hoja de evolución. Además del tiempo de enfermería, los costes de las NVPO incluyen los costes de los materiales utilizados: guantes, toallas, limpieza de la ropa de cama, toallas, etc.

El coste de las reacciones adversas incluye el tiempo empleado por enfermería para su valoración y manejo, y la administración del tratamiento adecuado, si fuera necesario.

El coste de los fármacos, de los materiales de limpieza de las NVPO, así como el coste del tiempo fueron obtenidos de la administración del GSS-H.Sta.María (Tabla 2).

	Unidad	PVL+IVA
ANTIEMETICOS		
Ondansetrón	Vial 4 mg	5,47 €
Droperidol	Vial de 2,5 mg	6,46 €
Dexametasona	Vial de 4 mg	0,43 €
MATERIAL		
Administración de fármacos	Jeringa 2 ml	0,03 €
	Aguja	0,01 €
	SF 10 cc	0,18 €
Reacciones adversas	Guantes	0,31 €
	Masc. Oxígeno	1,09 €
LIMPIEZA		
	Camisón	0,28 €
	Juego Cama	1,01 €
	Juego Toallas	0,45 €
	Empapadores	0,51 €
TRABAJO DE ENFERMERIA		
Personal enfermería	Una hora	8,01 €

Tabla 2: costes empleados en el análisis coste-efectividad.

Con el fin de obtener el coste medio ponderado por paciente, se calcula el coste medio de cada subgrupo y se multiplica por la probabilidad para cada paciente de pertenecer a cada subgrupo (siendo la suma de probabilidades = 1). El resultado será la suma de todos ellos: $C1 \times P1 + C2 \times P2 + \dots + C9 \times P9$. Siendo C1 el coste por paciente para las pertenecientes al subgrupo (1) y P1 la probabilidad de una paciente de pertenecer a dicho subgrupo.

Para determinar la relación coste/efectividad, en cada grupo de profilaxis colocamos en el numerador la suma de los costes ponderados y en el denominador el éxito terapéutico.

Ejemplo:

$$\text{Numerador Grupo A} = C \text{ de A} = C1 \times P1 + C2 \times P2 + \dots + C9 \times P9$$

$$\text{Denominador Grupo A} = \text{Efectividad (E) Grupo A} = \text{pacientes libres de NVPO}$$

Se realizó un análisis incremental de la ratio coste/efectividad entre los tres tipos de profilaxis y se compararon los grupos dos a dos. En el análisis incremental, el coste y el efecto de una intervención y de su alternativa son comparadas en un ratio de incremento de coste a incremento de efecto. El resultado es el coste y efecto obtenidos de una estrategia añadida a la más próxima estrategia efectiva. En nuestro caso es el coste que supone conseguir una paciente libre de NVPO (eficiencia de una alternativa en producir un adicional paciente libre de NVPO).

Se calcula por la fórmula:

$$\frac{\Delta C}{\Delta E}, \text{ es decir, } \frac{C \text{ de grupo A} - C \text{ de grupo B}}{E \text{ de grupo A} - E \text{ de grupo B}}$$

Por último, con el fin de dar respuesta a la incertidumbre que pueden presentar los resultados, conviene realizar análisis de sensibilidad para valorar si dichos resultados se ven afectados al modificar alguna variable principal como es el coste al incluir el tiempo de enfermería. En este sentido también pueden calcularse los intervalos de confianza de las relaciones coste-efectividad.

9. Análisis estadístico

Toda la información de los casos ha sido recopilada a partir de las encuestas realizadas a las pacientes, posterior recogida de datos, elaboración de excel y almacenada en una base de datos matricial e informatizada. Sistema de filas y columnas para su posterior análisis mediante el programa informático SPSS con el que se realizó el estudio estadístico (IMB SPSS Statistics versión 20).

Cuando ha sido necesario y oportuno, se han efectuado recodificaciones y cálculo de nuevas variables.

Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas (proporciones). Las variables cuantitativas se describen mediante media, desviación estándar, máximo y mínimo.

Para el estudio estadístico de la relación entre variables cualitativas se ha empleado la prueba exacta de Fischer.

Para el estudio de relación entre variables cualitativas y cuantitativas se empleó la prueba de Kruskal-Wallis, que es una prueba no paramétrica para la comparación de dos o más variables numéricas entre grupos.

Todos los test estadísticos son bilaterales. Se consideran estadísticamente significativos los valores de p iguales o inferiores a 0,050.

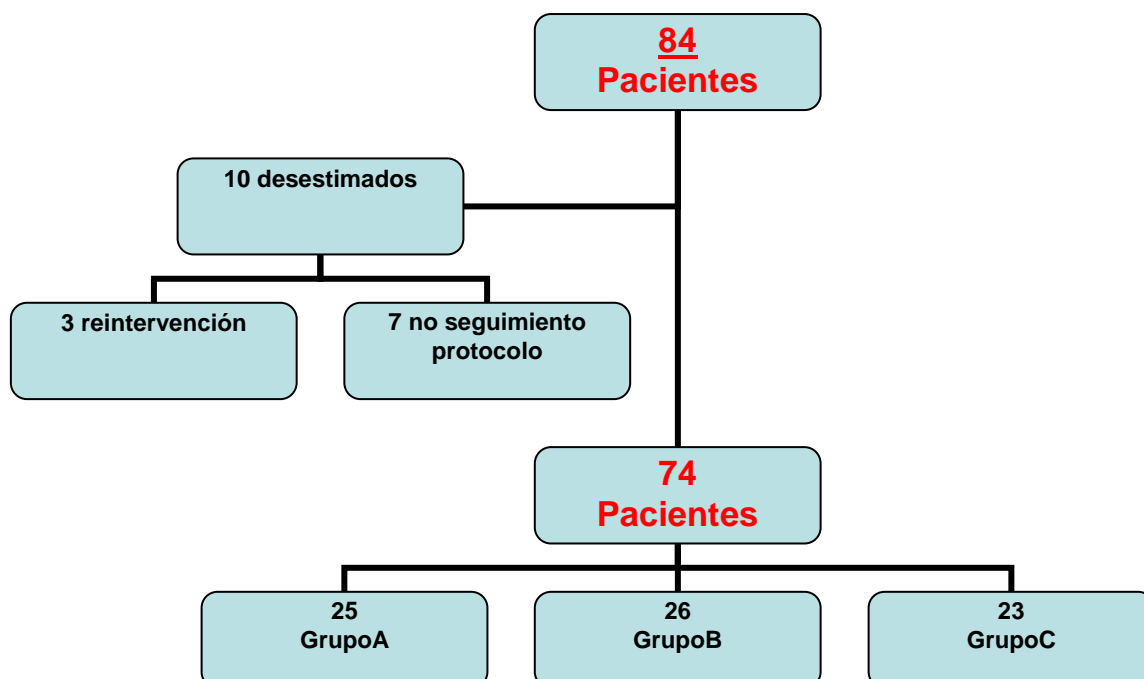
La misma metodología se aplicó para describir y comparar resultados en subgrupos de pacientes de interés.

RESULTADOS

IV.- RESULTADOS

De las 84 pacientes incluidas en nuestro estudio, finalmente sólo 74 cumplieron todos los requisitos para ser analizadas, por lo que los datos obtenidos se basan en una muestra total de 74 pacientes.

Gráfico Consort:



Grupo A: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 8 mg

Grupo B: Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 4 mg

Grupo C: Ondansetrón 2 mg + Dexametasona 8 mg

		n	%
Grupos Tratamiento	Grupo A	25	33,8
	Grupo B	26	35,1
	Grupo C	23	31,1
	Total	74	100,0

Tabla 3: grupos de tratamiento; número de pacientes por grupo de tratamiento (n) y porcentaje (%).

1. Variables independientes asociadas al paciente

La media de edad de las pacientes de nuestro estudio fue de 50,7 años (DS=13,5). El peso medio fue de 67,9 kg (DS=10,2) y la talla de 1,6 m (DS=0,1). En cuanto al IMC la media de la muestra fue de 27,5 kg/m² (DS=4,1). Todas estas variables siguieron una distribución normal y no se encontraron diferencias entre los grupos de profilaxis, por lo que los tres grupos fueron homogéneos.

La tabla 4 muestra la distribución de las pacientes en cada grupo de profilaxis según variables independientes antropométricas relacionadas con el paciente.

		Grupo Tratamiento		
		Grupo A	Grupo B	Grupo C
Edad (años)	Media	49,0	53,0	50,1
	DS	14,5	14,2	11,8
	Mediana	47,0	52,5	48,0
	Mínimo	27,0	22,0	31,0
	Máximo	80,0	72,0	72,0
Peso (kg)	Media	67,6	68,4	67,5
	DS	9,0	11,2	10,8
	Mediana	66,0	71,0	68,8
	Mínimo	51,0	52,0	46,0
	Máximo	91,0	88,0	83,0
Talla (m)	Media	1,6	1,6	1,6
	DS	0,1	0,1	0
	Mediana	1,6	1,6	1,6
	Mínimo	1,5	1,5	1,5
	Máximo	1,7	1,8	1,7
IMC(kg/m ²)	Media	27,4	27,7	27,3
	DS	3,8	4,5	4,0
	Mediana	27,6	29,2	28,0
	Mínimo	19,9	19,0	20,4
	Máximo	36,9	34,1	32,9

Estadísticos de contraste ^{a,b}				
	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (m)	IMC
Chi-cuadrado	1,752	0,176	0,252	0,391
gl	2	2	2	2
Sig. asintót.	0,416	0,916	0,882	0,822
a. Prueba de Kruskal-Wallis				
b. Variable de agrupación: Grupo Tratamiento				

Tabla 4: distribución de variables independientes antropométricas relacionadas con el paciente en cada grupo de profilaxis.

En cuanto al pronóstico de riesgo de sufrir NVPO según la escala de Apfel, dividimos a las pacientes según tuvieran un riesgo bajo-moderado (Apfel 1 y 2) o alto-muy alto (Apfel 3 y 4). No encontramos diferencias en su distribución (tabla 5), destacando que no hubo ninguna paciente de riesgo Apfel 1. El porcentaje total de pacientes con Apfel 3 ó 4 fue del 79,7%.

Grupo Tratamiento	Apfel1-2 n (%)	Apfel3-4 n (%)	P
Grupo A	4 (16,0)	21 (84,0)	0,717
Grupo B	5 (19,2)	21 (80,8)	
Grupo C	6 (26,1)	17 (73,9)	

Tabla 5: distribución de las pacientes según la escala de riesgo de Apfel (número y porcentaje).

Prueba exacta de Fisher.

También se analizó la distribución de los factores que inciden en la escala de Apfel como son el estado no fumador, historia de NVPO y/o cinetosis y uso de opioides en el postoperatorio, no encontrándose diferencias entre grupos. Destaca que el 75,7% de las pacientes eran no fumadoras; el 40,5% presentaban historia de cinetosis; el 25% de aquellas que habían sido intervenidas en alguna ocasión referían haber tenido NVPO; y el 79,7% recibió opioides en el postoperatorio. No encontramos diferencias significativas en su distribución.

Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a otros factores de dudosa contribución a la aparición de NVPO como son el momento del ciclo menstrual en el que se encontraban las pacientes en el momento de la cirugía o el grado de ansiedad preoperatorio. Sí encontramos diferencias en la historia de cefaleas ya que las sufrían el 52,2% de las pacientes del Grupo C, el 30,8% del Grupo B y el 16% del Grupo A ($p=0,027$).

Todas estas variables se presentan en la tabla 6.

		Grupo Tratamiento						p ^a
		Grupo A		Grupo B		Grupo C		
		n	%	n	%	n	%	
Anestesia previas	no	7	28,0	5	19,2	6	26,1	0,970
	si (general)	15	60,0	18	69,2	14	60,9	
	si (locorregional)	3	12,0	3	11,5	3	13,0	
H ^a de NVPO	no	12	66,7	14	66,7	16	94,1	0,094
	si	6	33,3	7	33,3	1	5,9	
H ^a de cinetosis	no	16	64,0	12	46,2	16	69,6	0,233
	si	9	36,0	14	53,8	7	30,4	
H ^a de cefaleas	no	21	84,0	18	69,2	11	47,8	0,027
	si	4	16,0	8	30,8	12	52,2	
Consumo de tabaco	no fumadora	17	68,0	19	73,1	15	65,2	0,977
	ex-fumadora	2	8,0	1	3,8	2	8,7	
	fumadora ocasional	1	4,0	1	3,8	2	8,7	
	si fumadora	5	20,0	5	19,2	4	17,4	
Ansiedad preoperatoria	tranquila	8	32,0	13	50,0	12	52,2	0,606
	nerviosa	13	52,0	9	34,6	8	34,8	
	muy nerviosa	4	16,0	4	15,4	3	13,0	
a. Prueba exacta de Fisher								

Tabla 6: distribución de las variables independientes relacionadas con el paciente en cada grupo de profilaxis (número de pacientes y porcentaje).

2. Variables independientes asociadas a la anestesia y la cirugía

La media de duración de la cirugía y la anestesia fue de 69 minutos (DS=29) y 92 minutos (DS=30) respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de profilaxis (tabla 7).

Tampoco hubo diferencias en los tiempos de ayuno (media 10 horas), neumoperitoneo (media 55 min) y extubación (media 8 min).

		n	Media	DS	Mínimo	Máximo
Ayuno preQ (horas)	Grupo A	25	9,720	1,5948	8,0	12,0
	Grupo B	26	10,846	2,9758	8,0	22,0
	Grupo C	23	10,243	2,1021	8,0	15,0
	Total	74	10,278	2,3286	8,0	22,0
Tiempo Q (min)	Grupo A	25	76,792	40,8507	37,0	195,0
	Grupo B	26	68,400	21,8270	35,0	120,0
	Grupo C	23	63,182	19,4731	28,0	100,0
	Total	74	69,620	29,2679	28,0	195,0
Tiempo anestésico (min)	Grupo A	25	100,500	42,2045	55,0	200,0
	Grupo B	26	92,600	21,4806	60,0	150,0
	Grupo C	23	84,000	19,6808	60,0	130,0
	Total	74	92,606	30,0716	55,0	200,0
Tiempo neumoperitoneo (min)	Grupo A	25	60,880	41,6086	20,0	175,0
	Grupo B	26	53,458	27,0796	25,0	150,0
	Grupo C	23	52,095	16,6790	30,0	85,0
	Total	74	55,700	30,7030	20,0	175,0
Tiempo extubación (min)	Grupo A	25	9,000	6,3314	2,0	30,0
	Grupo B	26	9,905	4,9488	3,0	20,0
	Grupo C	23	7,500	4,4754	2,0	15,0
	Total	74	8,873	5,4016	2,0	30,0

Estadísticos de contraste ^{a,b}					
	Ayuno preQ (horas)	Tiempo Q (min)	Tiempo anestésico (min)	Tiempo neumoperitoneo (min)	Tiempo extubación (min)
Chi-cuadrado	1,897	0,429	1,708	0,180	2,352
gl	2	2	2	2	2
Sig. asintót.	0,387	0,807	0,426	0,914	0,309
a. Prueba de Kruskal-Wallis					
b. Variable de agrupación: Grupo Tratamiento					

Tabla 7: distribución de los tiempos peroperatorios en cada grupo de profilaxis [número de pacientes (n) y desviación estándar (SD)].

Se analizó el uso de fentanilo intraoperatorio medido en $\mu\text{g.kg}^{-1}$. La dosis media fue de $3,6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ (DS=1,6), no encontrándose diferencias entre los grupos (tabla 8).

		n	Media	DS	Mínimo	Máximo
Dosis fentanilo ($\mu\text{g/kg}$)	Grupo A	25	3,421	1,3840	1,6	7,1
	Grupo B	26	3,731	1,5582	0,9	6,6
	Grupo C	23	3,799	1,9198	2,0	9,8
	Total	74	3,645	1,6074	0,9	9,8

	Dosis total fentanilo ($\mu\text{g/kg}$)
Chi-cuadrado	0,790
gl	2
Sig. asintót.	0,674

Tabla 8: consumo de fentanilo peroperatorio [número de pacientes (n) y desviación estándar (SD)].

En cuanto a otros fármacos administrados durante el intraoperatorio, no hubo diferencias entre grupos a excepción del empleo del atracurio en el que las pacientes del Grupo A recibieron dosis mayores (59 mg de media) que las de los Grupos B (50 mg) y C (51 mg) con significación estadística ($p=0,043$).

Tampoco hubo diferencias en relación a la administración de fluidoterapia.

3. Variables independientes asociadas al postoperatorio

Se analizaron los **requerimientos analgésicos** tanto de paracetamol como tramadol en los distintos grupos de profilaxis y no se observaron diferencias, excepto en la medición a los 5 minutos de estancia en URPA en que un mayor número de pacientes del Grupo A requirió la administración de tramadol ($p=0,049$) (tabla 9).

		Grupo Tratamiento						p
		Grupo A		Grupo B		Grupo C		
		n	%	n	%	n	%	
Paracetamol a las 48 h	no	23	92,0	24	92,3	22	95,7	1,000
	si	2	8,0	2	7,7	1	4,3	
Tramadol a 0-5 min	no	12	48,0	20	76,9	18	78,3	0,049
	si	13	52,0	6	23,1	5	21,7	
Tramadol a 5-30 min	no	14	56,0	18	69,2	12	52,2	0,574
	si	11	44,0	8	30,8	11	47,8	
Tramadol a 30-60 min	no	10	40,0	13	50,0	15	65,2	0,222
	si	15	60,0	13	50,0	8	34,8	
Tramadol a 60-120 min	no	22	88,0	21	80,8	20	87,0	0,776
	si	3	12,0	5	19,2	3	13,0	
Tramadol a 2-12 h	no	15	60,0	11	42,3	13	56,5	0,394
	si	10	40,0	15	57,7	10	43,5	
Tramadol a 12-24 h	no	22	88,0	25	96,1	22	95,7	0,609
	si	3	12,0	1	3,9	1	4,3	

Tabla 9: necesidad de analgesia durante el postoperatorio en los distintos grupos y periodos (número de pacientes y porcentaje).

El **control del dolor** en el postoperatorio se evaluó según la escala EVA, según la gradación ausencia de dolor, dolor leve (EVA más de 0 y <3), moderado (EVA 3-7) y severo (EVA>7). En la URPA se valoró el dolor en reposo, mientras en la planta de hospitalización se midió el dolor tanto en reposo como con el movimiento y con la tos. No se encontraron diferencias en la intensidad del dolor postoperatorio entre los distintos grupos de profilaxis (tabla 10 y 10 bis).

Destacamos que:

- Nadie presentó dolor severo en reposo a partir de los 60 min del postoperatorio.
- Un total de 24% de pacientes tenía dolor moderado en reposo a los 120 min. Este disminuyó a un 18% a las 12h y fue de 24% y 35% a las 24h y 48h respectivamente.
- El control del dolor con el movimiento y con la tos fue similar. Sólo 3 pacientes tuvieron dolor severo a las 12h. Refirieron dolor moderado en ambos casos el 41% a las 12h, 28% a las 24h y 22%-27% a las 48 h.

Tiempo	Grado Dolor	Grupo A		Grupo B		Grupo C		p
		n	%	n	%	n	%	
5 min	Ausencia de dolor	3	12,0	4	15,4	2	8,7	0,478
	Leve	6	24,0	10	38,5	9	39,1	
	Moderado	16	64,0	10	38,5	10	43,5	
	Severo	0	0	2	7,7	2	8,7	
30 min	Ausencia de dolor	1	4,0	1	3,8	2	8,7	0,859
	Leve	12	48,0	11	42,3	9	39,1	
	Moderado	12	48,0	13	50,0	10	43,5	
	Severo	0	0	1	3,8	2	8,7	
60 min	Ausencia de dolor	2	8,0	0	0	1	4,3	0,525
	Leve	14	56,0	13	50,0	10	43,5	
	Moderado	9	36,0	13	50,0	12	52,2	
	Severo	0	0	0	0	0	0	
120 min	Ausencia de dolor	4	16,0	1	3,8	1	4,3	0,352
	Leve	17	68,0	16	61,5	17	73,9	
	Moderado	4	16,0	9	34,6	5	21,7	
	Severo	0	0	0	0	0	0	

12 h	Ausencia de dolor	6	24,0	5	19,2	2	8,7	0,617
	Leve	17	68,0	17	65,4	17	73,9	
	Moderado	2	8,0	4	15,4	4	17,4	
	Severo	0	0	0	0	0	0	
24 h	Ausencia de dolor	6	24,0	6	23,1	6	26,1	0,914
	Leve	16	64,0	17	65,4	16	69,6	
	Moderado	3	12,0	3	11,5	1	4,3	
	Severo	0	0	0	0	0	0	
48 h	Ausencia de dolor	9	36,0	9	34,6	8	34,8	0,957
	Leve	15	60,0	17	65,4	14	60,9	
	Moderado	1	4,0	0	0	1	4,3	
	Severo	0	0	0	0	0	0	

Tabla 10: grado de dolor en reposo, distribución de las pacientes por grupo de profilaxis en los distintos momentos del postoperatorio (número y porcentaje).

	DOLOR CON EL MOVIMIENTO	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C		p
		n	%	n	%	n	%	
12 h	Ausencia de dolor	1	4,0	1	3,8	0	0	0,621
	Leve	10	40,0	15	57,7	14	60,9	
	Moderado	12	48,0	9	34,6	9	39,1	
	Severo	2	8,0	1	3,8	0	0	
24 h	Ausencia de dolor	0	0	2	7,7	0	0	0,219
	Leve	16	64,0	15	57,7	19	82,6	
	Moderado	9	36,0	8	30,8	4	17,4	
	Severo	0	0	1	3,8	0	0	
48 h	Ausencia de dolor	0	0	2	7,7	0	0	0,635
	Leve	20	80,0	18	69,2	18	78,3	
	Moderado	5	20,0	6	23,1	5	21,7	
	Severo	0	0	0	0	0	0	

	DOLOR CON LA TOS	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C		p
		n	%	n	%	n	%	
12 h	Ausencia de dolor	2	8,0	3	11,5	0	0	0,221
	Leve	8	32,0	14	53,8	14	60,9	
	Moderado	13	52,0	8	30,8	9	39,1	
	Severo	2	8,0	1	3,8	0	0	
24 h	Ausencia de dolor	3	12,0	2	7,7	0	0	0,770
	Leve	13	52,0	16	61,5	19	82,6	
	Moderado	9	36,0	8	30,8	4	17,4	
	Severo	0	0	0	0	0	0	
48 h	Ausencia de dolor	3	12,0	4	5,4	1	4,3	0,654
	Leve	14	56,0	15	57,7	17	73,9	
	Moderado	8	32,0	7	26,9	5	21,7	
	Severo	0	0	0	0	0	0	

Tabla 10 bis: grado de dolor con el movimiento y con la tos, distribución de las pacientes por grupo de profilaxis en los distintos momentos del postoperatorio.

Se analizaron las variables hemodinámicas y respiratorias recogidas tanto en la URPA como en la planta de hospitalización sin encontrar diferencias significativas entre los grupos excepto en el análisis de la frecuencia cardíaca que fue mayor en el Grupo A en las mediciones a los 5 minutos (media de 74 vs. 65 y 67 en los Grupos B y C; $p=0,013$), a los 30 minutos (media de 76 vs. 66 y 69 respectivamente; $p=0,028$) y a las 12 horas (media de 73 vs. 66 en los Grupos B y C; $p=0,018$), en las que hubo significación estadística. A su vez también se alcanzó significación estadística en la medición de la frecuencia respiratoria ya que tanto a los 120 minutos como a las 12 horas, hubo menor frecuencia en el Grupo C (media de 14 vs. 16 en B y C a los 120 min, $p=0,025$; media de 14 vs. 15 en los otros dos grupos a las 12h, $p=0,042$).

Ninguna paciente requirió SNG durante el postoperatorio.

4. Eficacia de las combinaciones de antieméticos.

4.1. Respuesta Completa

La variable principal de nuestro trabajo es la **respuesta completa (RC)** que refleja la eficacia de cada profilaxis a las 48h del postoperatorio.

Obtuvimos una RC del 76% (19 pacientes) con la profilaxis del Grupo A vs. 61,5% (16 pacientes) en el Grupo B y 60,9% (14 pacientes) en el grupo C (tabla 11 y figura 4).

Tabla de contingencia					
			NVPO		Total
			no	si	
Grupo Tratamiento	Grupo A	n	19	6	25
		%	76,0	24,0	100,0
	Grupo B	n	16	10	26
		%	61,5	38,5	100,0
	Grupo C	n	14	9	23
		%	60,9	39,1	100,0
Total	n	49	25	74	
	%	66,2	33,8	100,0	

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	1,618	2	0,445	0,458
Prueba exacta Fisher	1,651			0,458
N de casos válidos	74			

Tabla 11: respuesta completa a las 48 horas en cada uno de los tres grupos de profilaxis (número de pacientes y porcentaje).

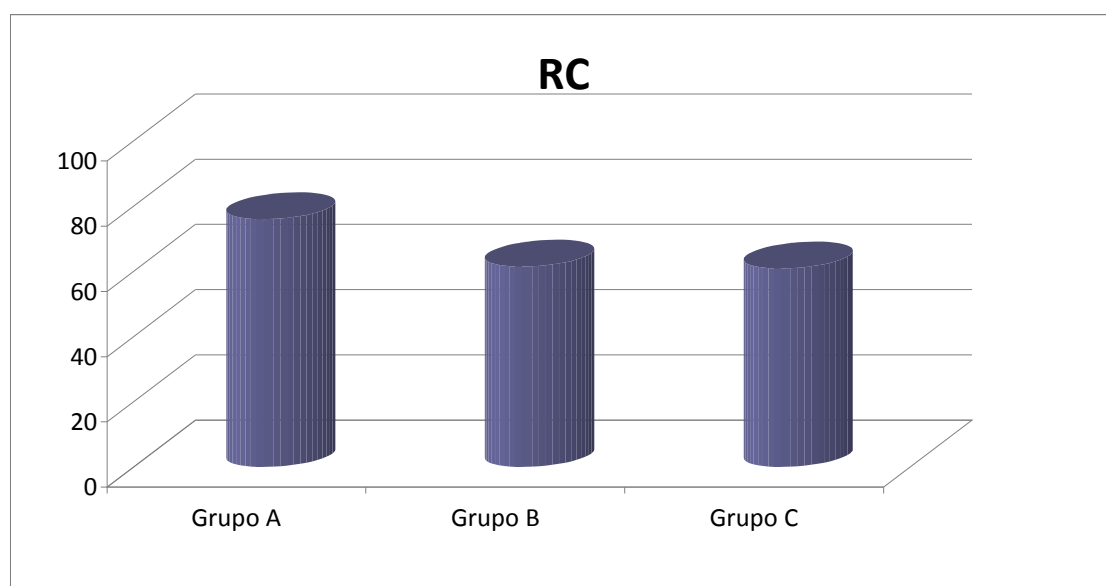


Fig. 4: respuesta completa a las 48 h en cada uno de los grupos de profilaxis (porcentaje de pacientes).

Destaca que las pacientes del Grupo A globalmente presentan menos episodios de NVPO sin que ello alcance significación estadística, como también se muestra en la tabla 12 en la que al agrupar los grupos B y C y compararlos con A no se encuentran diferencias.

Tabla de contingencia					
			NVPO		Total
			no	si	
Grupo Tto (agrupado)	Grupo A	n	19	6	25
		%	76,0	24,0	100,0
	Grupo B/C	n	30	19	49
		%	61,2	38,8	100,0
Total		n	49	25	74
		%	66,2	33,8	100,0

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	1,616	1	0,204	0,299
Prueba exacta Fisher				0,299
N de casos válidos	74			

Tabla 12: respuesta completa a las 48 horas al comparar el Grupo A con los Grupos B y C agrupados (número de pacientes y porcentaje).

4.2. Incidencia de náuseas

En la incidencia global acumulada de náuseas observamos como a las 48 h en el Grupo A habían sufrido náuseas el 20% (5 pacientes), frente al 34,6% (9 pacientes) del Grupo B y 39,1% (9 pacientes) del Grupo C, sin que hubiese diferencias significativas entre grupos. El 31,1% de las pacientes participantes en el estudio presentaron náuseas en algún momento del postoperatorio (figura 5 y tabla 13).

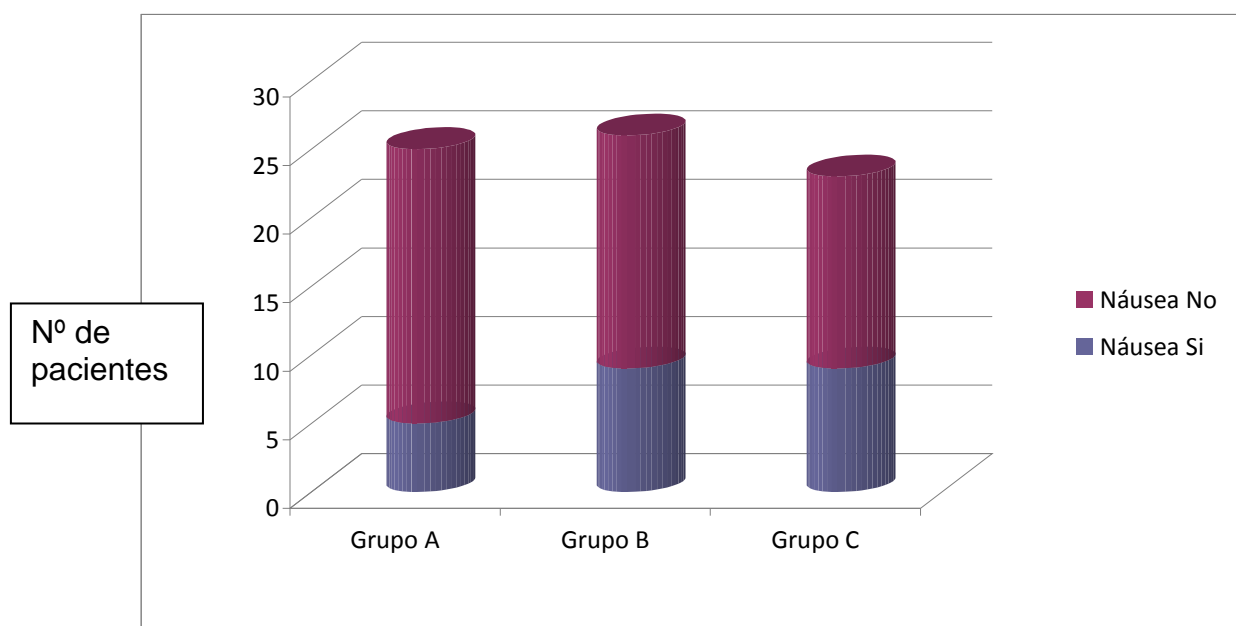


Fig. 5: incidencia global acumulada de náuseas a lo largo del postoperatorio por grupo de profilaxis.

Tabla de contingencia					
			Náuseas		Total
			no	si	
Grupo Tratamiento	Grupo A	n	20	5	25
		%	80,0	20,0	100,0
	Grupo B	n	17	9	26
		%	65,4	34,6	100,0
	Grupo C	n	14	9	23
		%	60,9	39,1	100,0
Total		n	51	23	74
		%	68,9	31,1	100,0

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	2,280	2	0,320	0,359
Prueba exacta Fisher	2,313			0,342
N de casos válidos	74			

Tabla 13: número y porcentaje de pacientes que sufren náuseas a lo largo de todo el postoperatorio por cada grupo de profilaxis.

La incidencia no acumulada de náuseas observa la frecuencia de náuseas en cada intervalo de tiempo, entendiendo como tal el que comprende desde el momento de anotación hasta el inmediatamente anterior.

La mayor incidencia se da en el período 2-12 h en el que el 16,2 % de las pacientes presenta algún episodio de náuseas, que corresponde al 52% de aquellas que en algún momento las han presentado a lo largo del postoperatorio. También es elevada la incidencia en el periodo 12-24 h en el que se registran náuseas en un 14,8 % de la población estudiada, siendo el 47,8% del total de pacientes con episodios de náuseas. Durante el segundo día de postoperatorio sólo una paciente del Grupo C presentó náuseas.

En ningún tiempo estudiado se observaron diferencias entre los grupos de profilaxis (tabla 14 y figura 6).

		Grupo Tratamiento						p
		Grupo A		Grupo B		Grupo C		
		n	%	n	%	n	%	
Náuseas 0-5 min	no	25	100,0	25	96,2	23	100,0	1,000
	si	0	0,0	1	3,8	0	0,0	
Náuseas 5-30 min	no	25	100,0	24	92,3	23	100,0	0,325
	si	0	0,0	2	7,7	0	0,0	
Náuseas 30- 60 min	no	25	100,0	24	92,3	23	100,0	0,325
	si	0	0,	2	7,7	0	0,0	
Náuseas 60-120 min	no	25	100,0%	26	100,0	22	95,7	0,311
	si	0	0,0	0	0,0	1	4,3	
Náuseas 2-12 h	no	22	88,0	22	84,6	18	78,3	0,676
	si	3	12,0	4	15,4	5	21,7	
Náuseas 12-24 h	no	22	88,0	21	80,8	20	87,0	0,777
	si	3	12,0	5	19,2	3	13,0	
Náuseas 24-48 h	no	25	100,0	26	100,0	22	95,7	0,311
	si	0	0,0	0	0,0	1	4,3	

Tabla 14: incidencia no acumulada de náuseas por grupo de profilaxis (número de pacientes y porcentaje).

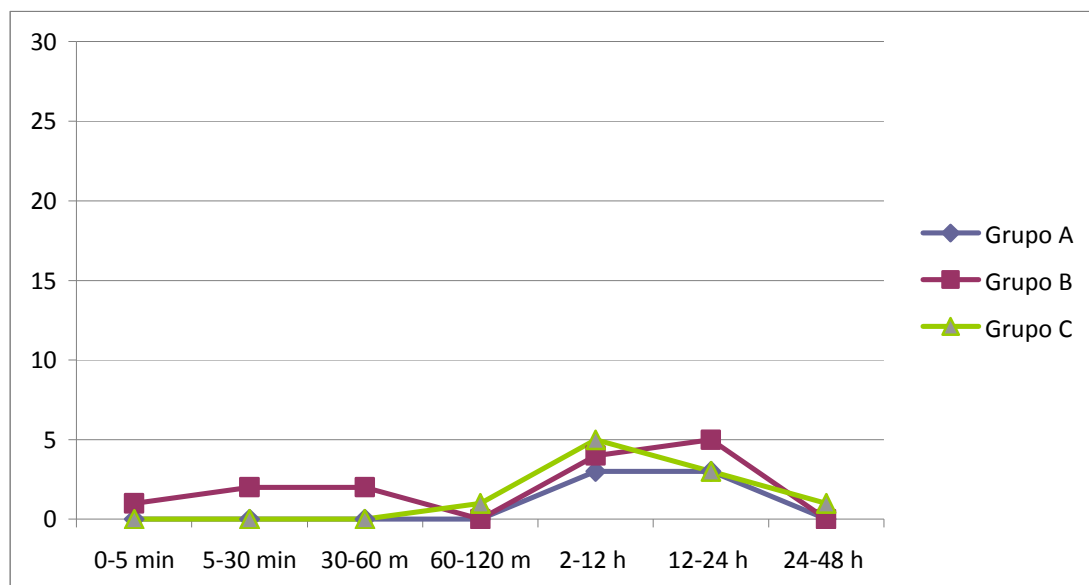


Fig. 6: pacientes que sufren náuseas en cada intervalo de tiempo (incidencia no acumulada) por grupo de profilaxis.

También hemos analizado el número total de episodios de náuseas (tabla 15). La mayor parte de las pacientes con náuseas, el 78,3%, sufrieron un sólo episodio. El 17,4% tuvieron dos episodios y tan sólo un paciente del Grupo C presentó 4 episodios. La distribución por grupos no mostró diferencias significativas.

Tabla de contingencia							
			Náuseas (nº episodios)				Total
			0	1	2	4	
Grupo Tratamiento	Grupo A	n	20	4	1	0	25
		%	80,0	16,0	4,0	0,0	100,0
	Grupo B	n	17	6	2	1	26
		%	65,4	23,1	7,7	3,8	100,0
	Grupo C	n	14	8	1	0	23
		%	60,9	34,8	4,3	0,0	100,0
Total		n	51	18	4	1	74
		%	68,9	24,3	5,4	1,4	100,0

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	4,708	6	0,582	0,658
Prueba exacta Fisher	4,673			0,654
N de casos válidos	74			

Tabla 15: número de episodios de náuseas de cada paciente por grupos (número de pacientes y porcentaje).

4.3. Incidencia de EE

Al analizar la incidencia global acumulada de EE a lo largo del postoperatorio no se observaron diferencias significativas entre grupos, si bien en el Grupo B hubo un mayor número de pacientes con EE (26,9%, 7 pacientes) que en los Grupos A (12%, 3 pacientes) y C (13%, 3 pacientes). El 17,6% de las pacientes participantes en el estudio presentaron EE en algún momento del postoperatorio (figura 7 y tabla 16).

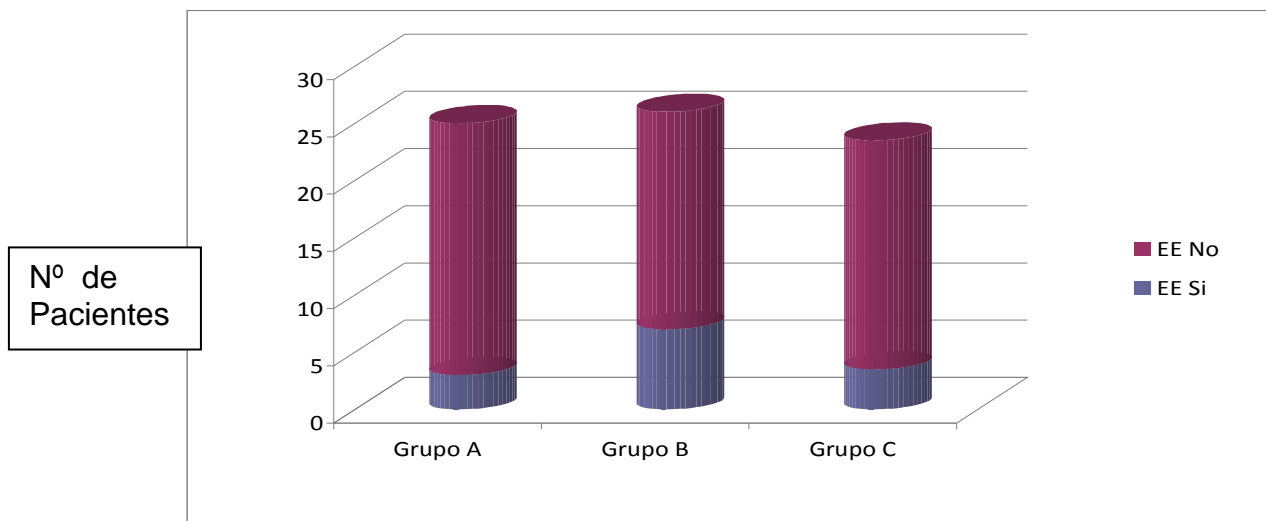


Fig. 7: incidencia global acumulada de EE a lo largo del postoperatorio por grupo de profilaxis.

Tabla de contingencia						
			EE		Total	
			no	sí		
Grupo Tratamiento	Grupo A	n	22	3	25	
		%	88,0	12,0	100,0	
	Grupo B	n	19	7	26	
		%	73,1	26,9	100,0	
	Grupo C	n	20	3	23	
		%	87,0	13,0	100,0	
Total			n	61	13	74
			%	82,4	17,6	100,0

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	2,432	2	0,296	0,327
Prueba exacta Fisher	2,211			0,349
N de casos válidos	74			

Tabla 16: número y porcentaje de pacientes que sufren EE a lo largo del postoperatorio por cada grupo de profilaxis.

En cuanto a la incidencia no acumulada de EE (tabla 17 y figura 8) destaca en primer lugar la ausencia total de EE en las 2 primeras horas del postoperatorio. Como ocurre con las náuseas, la mayor incidencia se da en el período 2-12 h en el que el 12,2 % de las pacientes presenta algún EE, que corresponde al 69,2% de aquellas que los presentaron en algún momento del postoperatorio. En el período 12-24 h se registraron EE en un 8,1 % de la población estudiada, siendo el 46,1% del total de pacientes con EE. Durante el segundo día de postoperatorio no se observó ningún EE. En ningún tiempo estudiado se observaron diferencias entre los grupos de profilaxis.

		Grupo Tratamiento						p
		Grupo A		Grupo B		Grupo C		
		n	%	n	%	n	%	
EE 0-5 min	no	25	100,0	26	100,0	23	100,0	NP
	sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
EE 5-30 min	no	25	100,0	26	100,0	23	100,0	NP
	sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
EE 30-60 min	no	25	100,0	26	100,0	23	100,0	NP
	sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
EE 60-120 min	no	25	100,0	26	100,0	23	100,0	NP
	sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
EE 2-12 h	no	23	92,0	22	84,6	20	87,0	0,644
	sí	2	8,0	4	15,4	3	13,0	
EE12- 24 h	no	24	96,0	22	84,6	22	95,7	0,355
	sí	1	4,0	4	15,4	1	4,3	
EE 24-48 h	no	25	100,0	26	100,0	23	100,0	NP
	sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Tabla 17: incidencia no acumulada de EE por grupo de profilaxis.

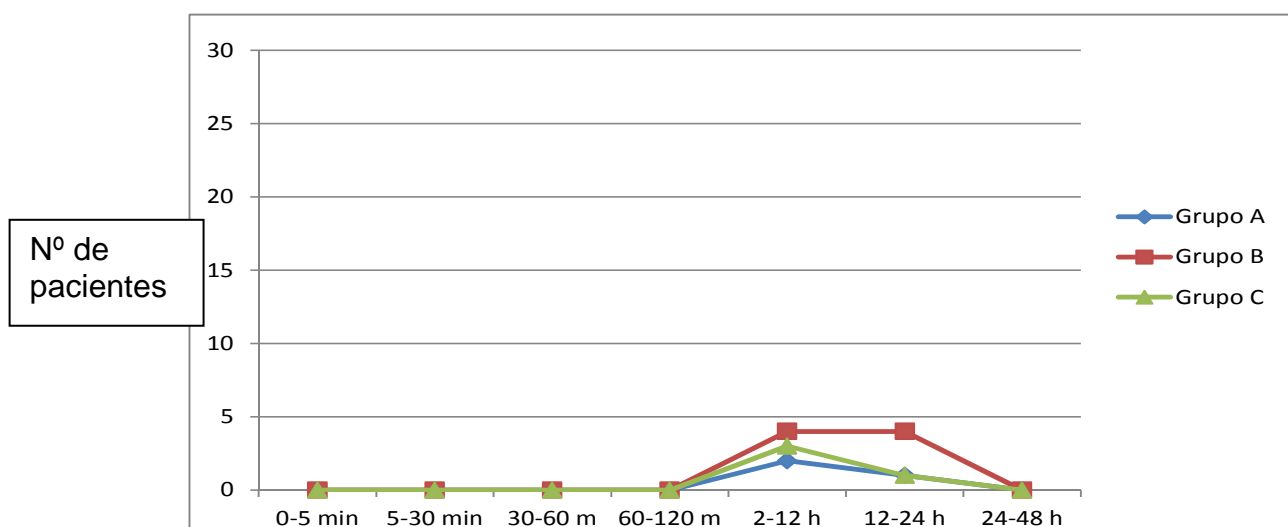


Fig. 8: pacientes que sufren EE en cada intervalo de tiempo (incidencia no acumulada) por grupo de profilaxis.

El número total de EE sufridos fue de 15, repartidos entre 13 pacientes. En la tabla 18 se muestra el número de pacientes con EE y el número de EE en cada grupo de profilaxis. Destaca que el 84,6% de las pacientes con EE sólo tuvieron un episodio, frente al resto (2 pacientes) que tuvieron dos episodios cada una. La distribución por grupos no mostró diferencias significativas.

Tabla de contingencia						
			EE (número de episodios)			Total
			0	1	2	
Grupo Tratamiento	Grupo A	n	22	3	0	25
		%	88,0	12,0	0,0	100,0
	Grupo B	n	19	6	1	26
		%	73,1	23,1	3,8	100,0
	Grupo C	n	20	2	1	23
		%	87,0	8,7	4,3	100,0
Total		n	61	11	2	74
		%	82,4	14,7	2,7	100,0

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	3,445	4	0,486	0,544
Prueba exacta Fisher	3,233			0,557
N de casos válidos	74			

Tabla 18: número de EE de cada paciente por grupos.

Cabe destacar que en los Grupos A y B hubo una paciente en cada uno de ellos que sufrieron EE sin náuseas.

4.4. Patrón de aparición de náuseas y EE

Analizamos el patrón de aparición de náuseas y EE a lo largo del postoperatorio, independientemente del grupo de profilaxis.

Como se observa en la figura 9, el pico máximo de incidencia de náuseas y EE se da en el periodo 2-12 h. A partir de entonces la incidencia va disminuyendo, siendo mínima en el segundo día de postoperatorio. Siempre las náuseas son más frecuentes que los EE, aunque en algunos casos, como se ha detallado anteriormente, los EE

ocurren sin asociarse a náuseas. De ahí la pequeña diferencia que se observa entre el número de pacientes con NVPO y con náuseas.

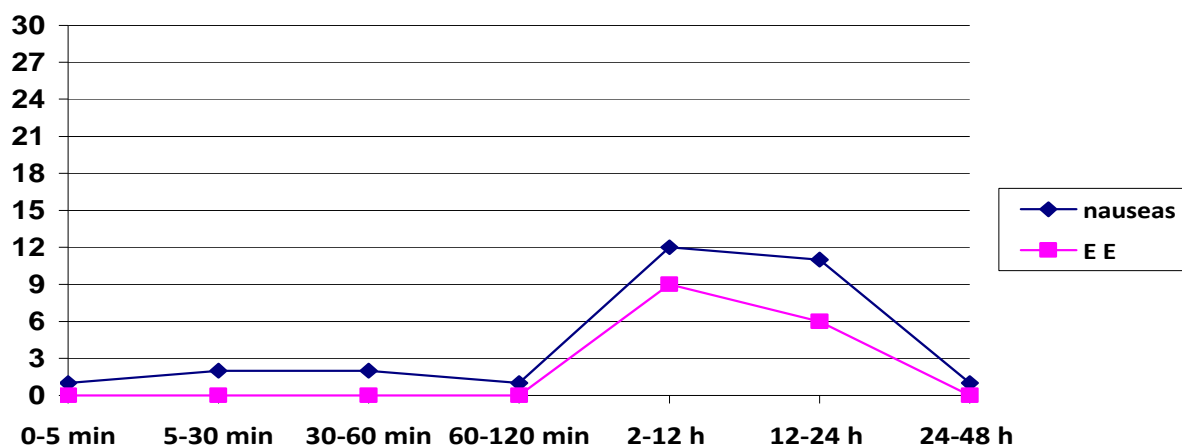


Fig. 9: patrón de aparición de náuseas y EE (número de pacientes).

4.5. Tratamiento de rescate

De las 25 pacientes que sufrieron NVPO, 18 recibieron tratamiento de rescate con 0,625 mg de droperidol. Por grupos son el 66,7% del Grupo 1, el 60% del Grupo 2 y el 88,9% del Grupo C, sin diferencias significativas entre grupos (tabla 19).

p 0,389			Pacientes con NVPO que NO recibieron rescate	Pacientes con NVPO que SI recibieron rescate
Grupo Tratamiento	Grupo A	n	2	4
		%	33,3	66,7
	Grupo B	n	4	6
		%	40	60
	Grupo C	n	1	8
		%	11,1	88,9
Total		n	7	18
		%	28	72

Tabla 19: pacientes que no recibieron / si recibieron rescate por grupos de profilaxis (número de pacientes y porcentaje).

De las 18 pacientes que lo recibieron, 15 (83,3%) necesitaron un sólo rescate, 2 pacientes (11,1%) dos rescates y 1 paciente (5,6%) tres rescates.

El patrón de administración de rescate a lo largo del postoperatorio tanto en global como en los distintos grupos se muestra en las figuras 10 y 11.

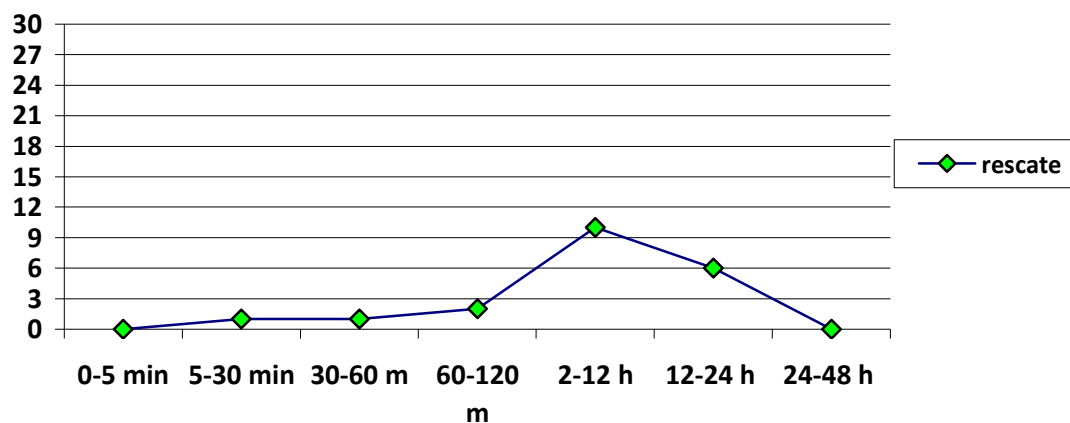


Fig. 10: patrón de necesidad de tratamiento de rescate a lo largo del postoperatorio (número de pacientes).

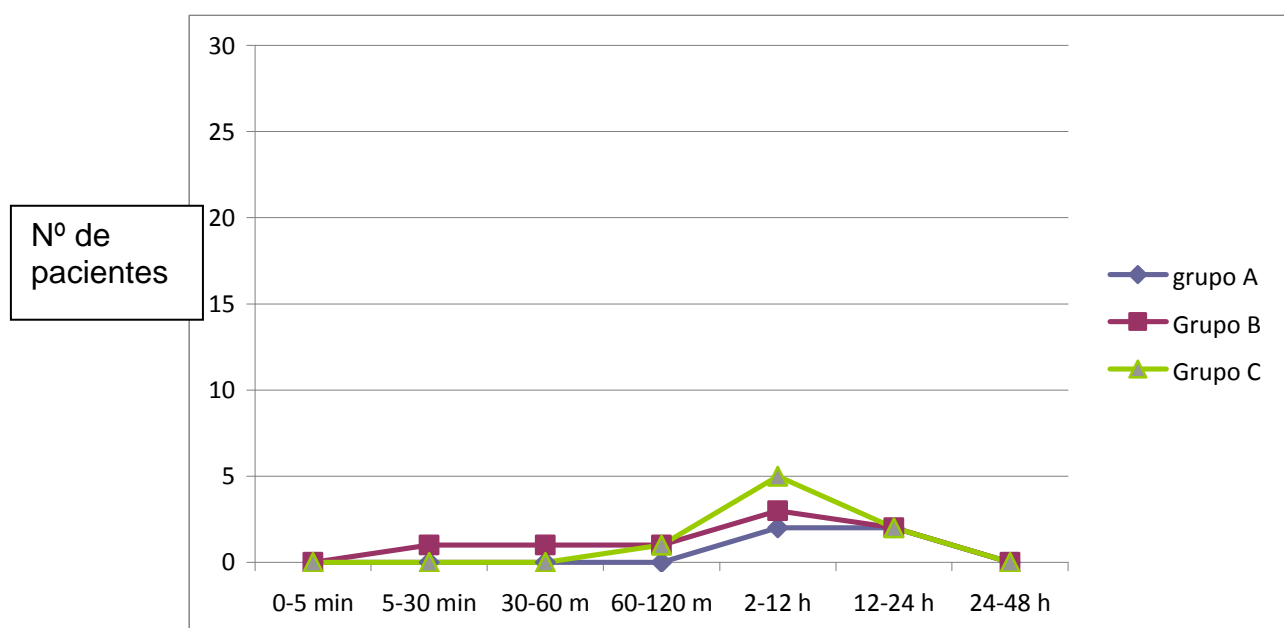


Fig. 11: patrón de necesidad de tratamiento de rescate a lo largo de postoperatorio en cada grupo de profilaxis.

En cuanto a la eficacia del rescate destacar:

- En el Grupo A fue totalmente eficaz en 3 (75%) de las 4 pacientes que lo recibió. La otra paciente no volvió a requerir rescate.
- En el Grupo B fue totalmente eficaz en 4 (66,7%) de las 6 pacientes que lo recibió. De las otras dos, una no volvió a recibir rescate y la otra requirió de otras dos dosis de droperidol a lo largo del postoperatorio.
- En el Grupo C fue totalmente eficaz en 6 (75%) de las 8 pacientes que lo recibió. Las otras dos pacientes requirieron de otras dosis de droperidol a lo largo del postoperatorio.
- De manera global el 72,2% de los rescates fueron totalmente efectivos. En el resto de pacientes fue parcialmente efectiva en cuanto después de su administración cesaron los episodios de NVPO, pero reaparecieron con el tiempo precisando en algunas pacientes nuevos rescates con droperidol.

4.6. NVPO y su asociación a otros factores

Comparamos la incidencia de NVPO en las pacientes que habían recibido tramadol vs. aquellas que no lo recibieron (tabla 20). El 35,6% de las pacientes que recibieron tramadol (21 de 59 pacientes) tuvieron NVPO frente al 26,7% de las que no lo recibieron (4 de 11 pacientes).

	Tramadol SI		Tramadol NO		p
	n	%	n	%	
NVPO Si	21	35,6	4	26,7	0,761
NVPO No	38	64,4	11	73,3	

Tabla 20: número y porcentaje de pacientes que sufren NVPO en relación a la administración de tramadol.

El 30% de las pacientes con historia previa de cinetosis presentó NVPO vs. el 36,4% de aquellas que no presentaban cinetosis en su historia (tabla 21).

		Cinetosis SI		Cinetosis NO		p
		n	%	n	%	
NVPO	Si	9	30,0	16	36,4	0,624
NVPO	No	21	70,0	28	63,6	

Tabla 21: número y porcentaje de pacientes que sufren NVPO en relación a la historia de cinetosis.

Al comparar la incidencia de NVPO con la presencia de NVPO en cirugías previas observamos que el 42,9% de las pacientes que habían presentado con anterioridad NVPO volvieron a presentarlas, frente a un 31% que sí tuvieron NVPO a pesar de que en experiencias previas no las sufrieron (tabla 22).

		Hª NVPO SI		Hª NVPO NO		p
		n	%	n	%	
NVPO	Si	6	42,9	13	31,0	0,518
NVPO	No	8	57,1	29	69,0	

Tabla 22: número y porcentaje de pacientes que sufren NVPO en relación a la historia de NVPO en cirugías previas.

Teniendo en cuenta que el 24,3% de las pacientes eran fumadoras, de ellas el 33,3% presentó NVPO vs. el 34% de aquellas que no consumían tabaco (tabla 23).

		Fumadoras		NO fumadoras		p
		n	%	n	%	
NVPO	Si	6	33,3	19	34,0	1,000
NVPO	No	12	66,7	37	66,0	

Tabla 23: número y porcentaje de pacientes que sufren NVPO en relación a la condición previa de fumadoras/no fumadoras.

5. Reacciones adversas.

Dentro del análisis de las reacciones adversas a la medicación, comenzamos por el análisis del **nivel de sedación** en el postoperatorio, el cual se valoró según la escala de 5 puntos: 4=totalmente despierta, ojos abiertos, 3=somnolienta, ojos cerrados, no dormida, 2=dormida, responde a órdenes verbales, 1=dormida, responde a estímulo táctil o doloroso, 0=no responde.

En ninguno de los tiempos analizados se encontraron diferencias significativas entre los grupos (tabla 24).

En el análisis destaca:

- El nivel de sedación 2 estuvo presente en el 65,9% de las pacientes. Su incidencia fue disminuyendo a lo largo del tiempo de forma que a los 120 min sólo el 10,6% lo presentaba.
- A las 12 h dos pacientes del Grupo A presentaban nivel 2 de sedación, mientras el 90,5% estaban totalmente despiertas.

		Grupo Tratamiento					
		Grupo A		Grupo B		Grupo C	
		n	%	n	%	n	%
Sedación 5 min	2	20	80,0	17	65,4	12	52,2
	3	4	16,0	7	26,9	9	39,1
	4	1	4,0	2	7,7	2	8,7
Sedación 30 min	2	9	36,0	10	38,5	5	21,7
	3	13	52,0	13	50,0	13	56,5
	4	3	12,0	3	11,5	5	21,7
Sedación 60 min	2	6	24,0	8	30,8	5	21,7
	3	11	44,0	12	46,2	7	30,4
	4	8	32,0	6	23,1	11	47,8
Sedación 120 min	2	1	4,0	5	19,2	2	8,7
	3	7	28,0	7	26,9	2	8,7
	4	17	68,0	14	53,8	19	82,6
Sedación 12 h	2	2	8,0	0	0,0	0	0,0
	3	1	4,0	2	7,7	2	8,7
	4	22	88,0	24	92,3	21	91,3
Sedación 24 h	4	25	100,0	26	100,0	23	100,0
Sedación 48 h	3	1	4	0	0,0	0	0,0
	4	24	96	26	100,0	23	100,0

Estadísticos de contraste ^{a,b}			
	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Sedación 5 min	3,917	2	0,141
Sedación 30 min	2,314	2	0,314
Sedación 60 min	2,445	2	0,295
Sedación 120 min	4,598	2	0,100
Sedación 12 h	0,397	2	0,820
Sedación 24 h	0,000	2	1,000
Sedación 48 h	2,000	2	0,368
a. Prueba de Kruskal-Wallis			
b. Variable de agrupación: Grupo Tratamiento			

Tabla 24: nivel de sedación en los distintos tiempos de medición (número de pacientes y porcentaje).

En cuanto a la presencia o no de otras reacciones adversas relacionadas con la administración farmacológica hay que destacar:

- No se observó ningún caso de cefalea postoperatoria, ni tampoco distensión abdominal, retención de orina o euforia.
- Cinco pacientes en el Grupo A y dos pacientes del Grupo B necesitaron de oxigenoterapia mediante mascarilla en el postoperatorio. Una paciente en el Grupo A presentó desaturación pero no precisó de oxigenoterapia.
- Ninguna paciente presentó RAM relacionadas con la administración de neurolépticos como son intranquilidad, embotamiento, movimientos anormales o síntomas extrapiramidales (SEP)

6. Estudio Coste- Efectividad

La distribución de las pacientes en cada uno de los 9 subgrupos se muestra en las figuras 12, 13 y 14.

La probabilidad de quedar incluida en cada uno de los subgrupos y los costes de cada uno de ellos se muestra en las tablas 25, 26 y 27.

El resultado de la comparación de los grupos de profilaxis fue la siguiente:

C grupo A - C grupo B
E grupo A - E grupo B

$$\frac{C \text{ grupo A} - C \text{ grupo B}}{E \text{ grupo A} - E \text{ grupo B}} = \frac{8,41 - 9,38}{0,76 - 0,615} = -6,69$$

Si incluimos en el análisis el tiempo de enfermería:

$$\frac{C \text{ grupo A} - C \text{ grupo B}}{E \text{ grupo A} - E \text{ grupo B}} = \frac{10,33 - 11,68}{0,76 - 0,615} = -9,31$$

C grupo A - C grupo C
E grupo A - E grupo C

$$\frac{C \text{ grupo A} - C \text{ grupo C}}{E \text{ grupo A} - E \text{ grupo C}} = \frac{8,41 - 10,32}{0,76 - 0,609} = -12,65$$

Si incluimos en el análisis el tiempo de enfermería:

$$\frac{C \text{ grupo A} - C \text{ grupo C}}{E \text{ grupo A} - E \text{ grupo C}} = \frac{10,33 - 12,06}{0,76 - 0,609} = -15$$

C grupo B - C grupo C
E grupo B - E grupo C

Dada la escasísima diferencia en efectividad entre los Grupos B y C y la mínima diferencia en coste medio por paciente, no es necesario realizar una comparación entre los dos grupos.

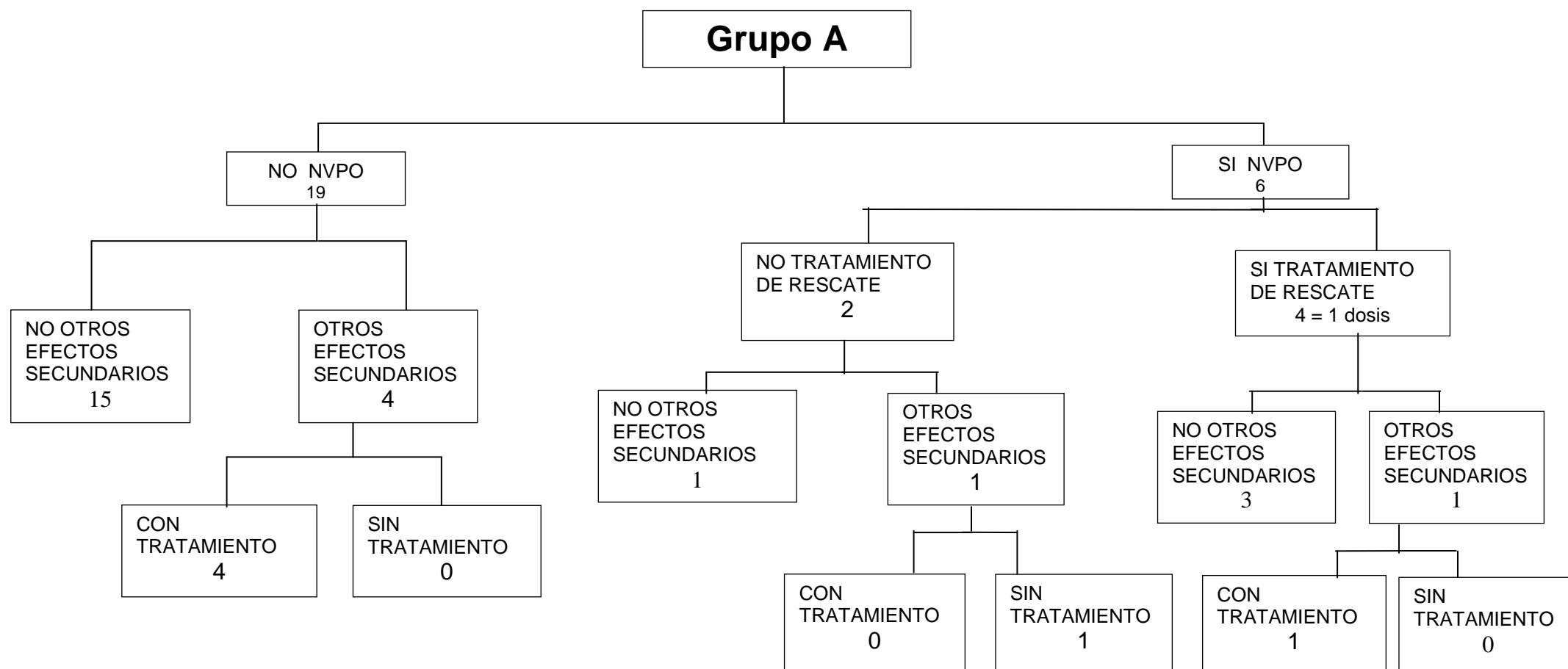


Fig. 12: árbol de decisión para el Grupo A.

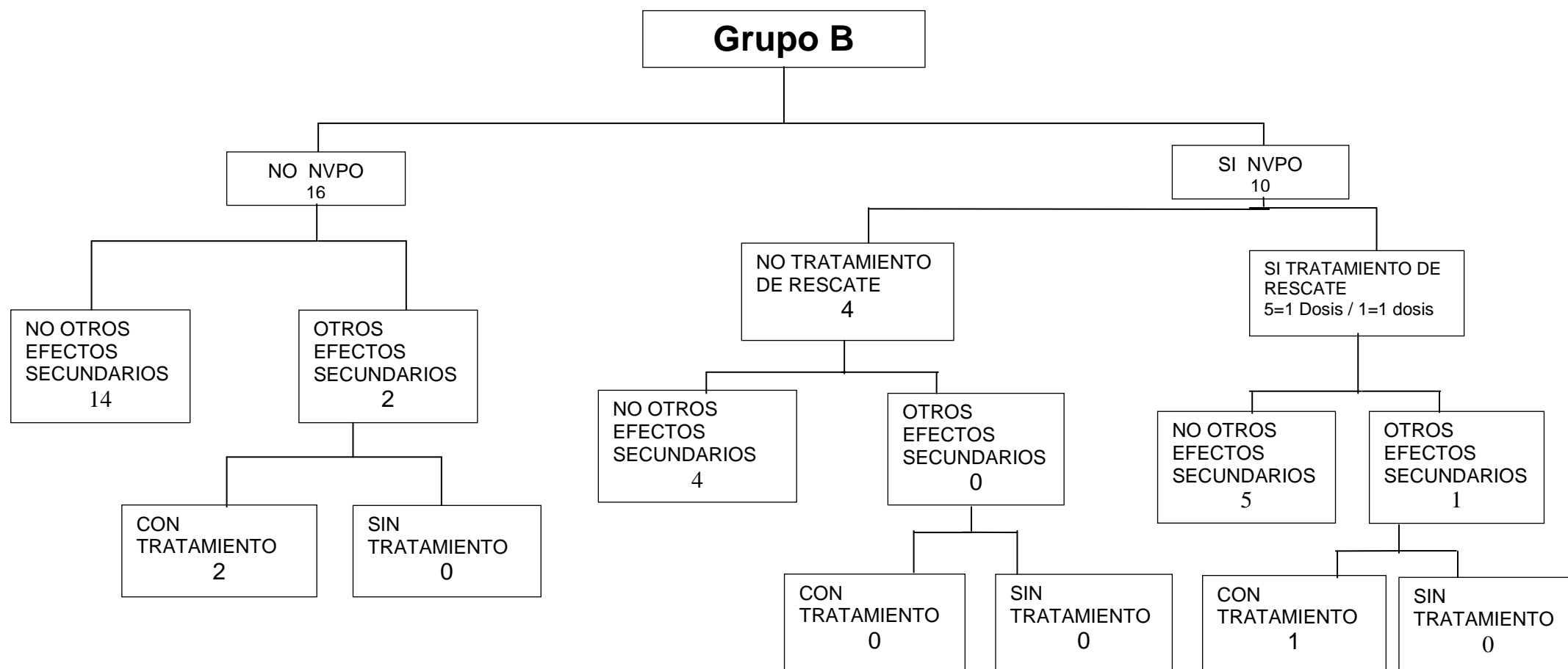


Fig. 13: árbol de decisión para el Grupo B.

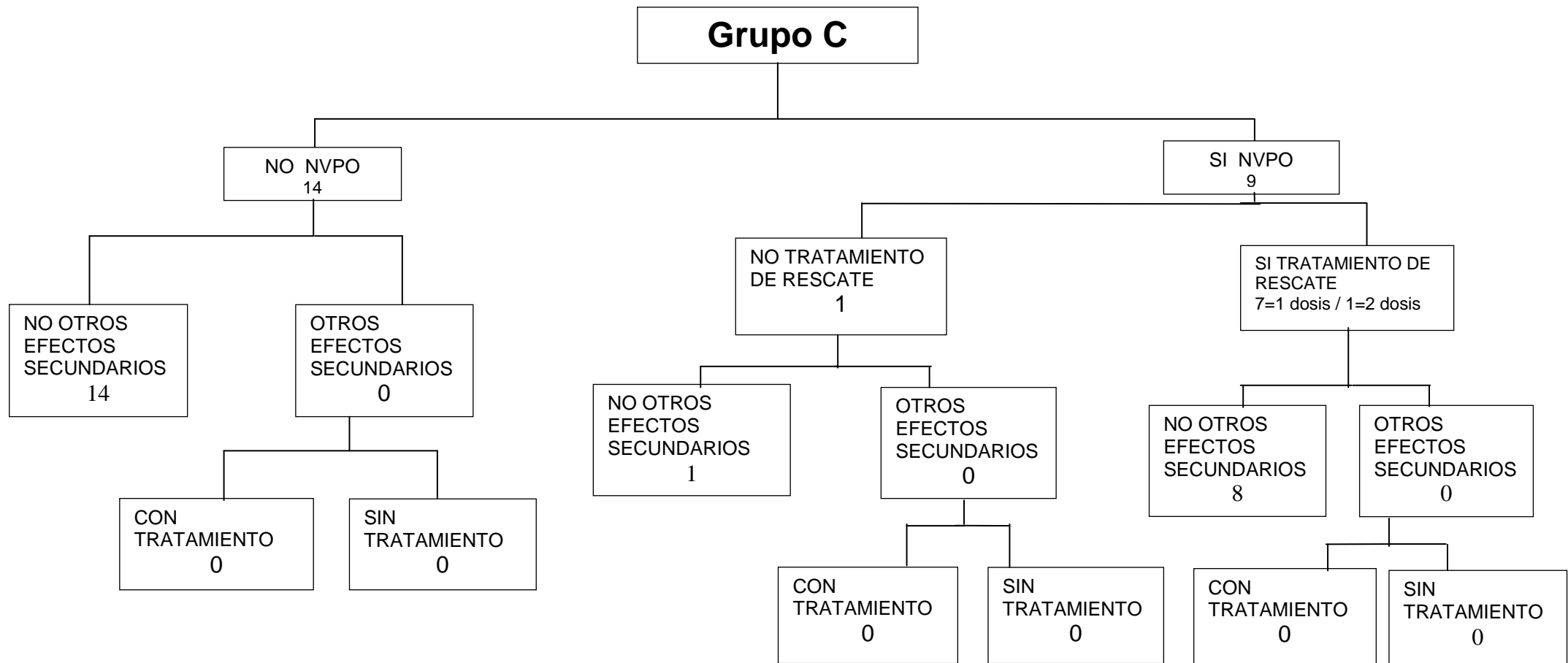


Fig. 14: árbol de decisión para el Grupo C.

Tabla 25: coste medio por paciente del Grupo A. Probabilidad de pertenecer a cada subgrupo y coste de cada uno de ellos: media.

Subgrupo (probabilidad)	Coste (Euros)	Coste con tiempo de enfermería (Euros)	Coste X probabilidad (Euros)	Coste con tiempo de enfermería X probabilidad (Euros)
Subgrupo 1 (0,6)	6,41	6,41	3,85	3,85
Subgrupo 2 (0,16)	7,5	11,5	1,2	1,84
Subgrupo 3	0	0	0	0
Subgrupo 4 (0,04)	9,48	13,48	0,38	0,54
Subgrupo 5	0	0	0	0
Subgrupo 6 (0,04)	9,48	17,49	0,38	0,7
Subgrupo 7 (0,12)	15,98	19,98	1,92	2,4
Subgrupo 8 (0,04)	17,07	25,08	0,68	1
Subgrupo 9	0	0	0	0
			8,41	10,33

Tabla 26: coste medio por paciente del Grupo B. Probabilidad de pertenecer a cada subgrupo y coste de cada uno de ellos: media.

Subgrupo (probabilidad)	Coste (Euros)	Coste con tiempo de enfermería (Euros)	Coste X probabilidad (Euros)	Coste con tiempo de enfermería X probabilidad (Euros)
Subgrupo 1 (0,54)	6,16	6,16	3,32	3,32
Subgrupo 2 (0,08)	7,25	11,25	0,58	0,9
Subgrupo 3	0	0	0	0
Subgrupo 4 (0,15)	9,23	13,23	1,38	1,98
Subgrupo 5	0	0	0	0
Subgrupo 6	0	0	0	0
Subgrupo 7 (0,19)	18,33	23,93	3,48	4,54
Subgrupo 8 (0,04)	15,73	23,74	0,62	0,94
Subgrupo 9	0	0	0	0
			9,38	11,68

Tabla 27: coste medio por paciente del Grupo C. Probabilidad de pertenecer a cada subgrupo y coste de cada uno de ellos: media.

Subgrupo (probabilidad)	Coste (Euros)	Coste con tiempo de enfermería (Euros)	Coste X probabilidad (Euros)	Coste con tiempo de enfermería X probabilidad (Euros)
Subgrupo 1 (0,61)	6,59	6,59	4,01	4,01
Subgrupo 2	0	0	0	00
Subgrupo 3	0	0	0	0
Subgrupo 4 (0,04)	9,66	13,66	0,38	0,54
Subgrupo 5	0	0	0	0
Subgrupo 6	0	0	0	0
Subgrupo 7 (0,35)	16,97	21,47	5,93	7,51
Subgrupo 8	0	0	0	0
Subgrupo 9	0	0	0	0
			10,32	12,06

DISCUSION

V.- DISCUSION

En los últimos 25 años se pueden contar por decenas el número de artículos que sobre NVPO se han publicado en las principales revistas. Su lectura y análisis, y la propia experiencia, nos llevan a realizar algunas reflexiones.

Es evidente que el desarrollo y empleo de fármacos ha ido evidenciando un descenso en la incidencia de NVPO, especialmente tras el conocimiento que hemos adquirido acerca de los factores de riesgo de NVPO y el desarrollo de escalas pronósticas. Pero más allá de datos puramente numéricos lo verdaderamente importante es la contribución que se ha hecho a la mejora de la calidad asistencial de los pacientes que son sometidos a un acto anestésico-quirúrgico, tanto si son ingresados como en CMA, tanto en adultos como en niños, en busca de un pronto regreso a la actividad diaria habitual.¹⁷⁹ El control de las NVPO no sólo evita su presencia si no que mejora aspectos como la dieta, el sueño, etc, así como la satisfacción de los pacientes. La insatisfacción en el postoperatorio está directamente relacionada con la presencia de algún evento adverso, y las NVPO son el más frecuente de ellos, como nos refieren Lehmann y cols.¹⁸⁰ en un estudio sobre 12276 adultos o Bourdaud y cols.¹⁸¹ en 2392 niños. Y aunque no sólo los fármacos contribuyen al éxito, hemos de reconocer que son los principales activos con los que estamos más familiarizados. De hecho, en los casos en que a pesar del riesgo de nuestros pacientes las técnicas anestésicas y quirúrgicas no son fácilmente modificables, son las combinaciones de fármacos con distinto mecanismo de acción nuestros principales aliados en el control de las NVPO. Además, poco a poco surgen nuevos antieméticos en los que se busca mayor eficacia y seguridad, mayor tiempo de acción y facilidad de dosificación.^{116, 182}

Sin embargo no nos podemos dar por satisfechos ni mucho menos. Las publicaciones insisten en que el porcentaje de pacientes que sufren NVPO sigue siendo alto¹⁸³ especialmente en pacientes de riesgo elevado¹⁸⁴ y sometidos a cirugías altamente emetógenas, como es el caso de la colecistectomía laparoscópica en la que se alcanza más del 70%. Además, siguen produciéndose NVPO en pacientes sometidos a cirugías en las que su presencia constituye una complicación potencialmente peligrosa.

Aunque cada vez se usan más antieméticos, debemos preguntarnos si las recomendaciones que hacen varias sociedades^{1,112} se están implementando adecuadamente.¹⁸⁵ No sólo si hay constancia de que los profesionales las siguen,¹⁸⁶

no sólo si conocemos el riesgo real de los pacientes y las escalas pronósticas como base para aplicar una determinada profilaxis o tratamiento, si no si conocemos a nuestra población, la de nuestro propio hospital. Es decir, ¿funcionan las medidas cuando las aplicamos en nuestros pacientes?¹⁸⁷ No ser conscientes de nuestra realidad tiene el riesgo de malgastar recursos, a costa de la calidad, con la tranquilidad de pensar que todo está bien hecho. Cuando no hay conciencia del problema que suponen las NVPO, más del 50% de los episodios pueden no ser detectados tanto en la URPA como en la planta, por lo que también es muy importante educar a los pacientes para que lo manifiesten.¹⁸⁸ A menudo observamos como las afirmaciones extraídas de los meta-análisis basados en ensayos clínicos se hacen “gold standar” y relegan a un plano despreciable a estudios amplios retrospectivos cuyas conclusiones dan total validez a lo que les ocurre a nuestros pacientes en nuestro quehacer diario (medicina basada en la evidencia).¹⁸⁹ El debate actual sobre el uso liberal de antieméticos o asociado al riesgo del paciente está abierto.^{110, 190, 191} Los primeros se basan en el precio bajo de los fármacos para defender que si queremos un hospital libre de NVPO hemos de ser liberales e incluso defienden ser más agresivos en las recomendaciones en los pacientes de riesgos más bajos.¹⁹² Por el contrario, los últimos consideran innecesario someter a posibles efectos secundarios a todos los pacientes, y más teniendo en cuenta que cuando se tiene bajo riesgo el beneficio de la profilaxis con cada antiemético es bajo al aplicar la reducción absoluta del riesgo cifrada en un 26% sobre el riesgo basal.¹⁶⁸ También en este sentido la importancia de los estudios fármaco-económicos. La búsqueda de la mejora de la calidad trae un aumento del gasto sanitario en un mundo de recursos económicos limitados, más si tenemos en cuenta el precio elevado de los antieméticos de nueva generación. Afirmaciones como “hay que optimizar recursos” o “hay que disminuir gastos” son términos muy utilizados por los gerentes de nuestros hospitales. Y en este sentido, estos estudios nos ayudan a tomar una decisión clínica útil entre distintas alternativas terapéuticas, logrando un uso más eficiente de nuestros recursos. La decisión de implementar un tratamiento debe basarse tanto en la evidencia clínica como en su coste-efectividad.

Teniendo en cuenta los factores predisponentes relacionados con el paciente hagamos algunas consideraciones. Continúan escapándose al control de las NVPO pacientes de alto riesgo a pesar de aplicar las recomendaciones, por lo que tenemos que seguir investigando con el fin de mejorar la calidad de todos. Como en nuestro estudio, es frecuente que la mayoría de las mujeres que se someten a una cirugía tengan un riesgo de Apfel 3 ó 4, lo que lleva al empleo de una combinación de

antieméticos. Sin embargo, habrá que estar atentos en un futuro y posiblemente reevaluar las escalas de riesgo, habida cuenta de que cada vez es mayor el número de pacientes con una historia de NVPO “*falsamente negativa*” por el mero hecho de haberse intervenido anteriormente con una profilaxis antiemética adecuada y efectiva. Siendo uno de los predictores independientes de NVPO más fuertes, en el futuro su evaluación puede sesgar nuestros resultados.

En cuanto a las cirugías dos reflexiones para el futuro. En los últimos años ya hay publicaciones que identifican algunas cirugías como predictores independientes de NVPO, y concretamente sitúan a la colecistectomía en primer lugar,⁴² que ha sido la cirugía elegida en nuestro estudio. Hay que seguir investigando en este campo con el fin de determinar aquellas cirugías con más predisposición, y ver si en un futuro pueden ser incluidas dentro de las escalas de riesgo. En segundo lugar, considerar que la CMA merece una atención más determinante y más teniendo en cuenta su promoción con el fin de reducir las estancias hospitalarias y reducir gastos. El control de las NVPA y NVPO tardías debería centrar las futuras investigaciones.^{8, 49} Sabemos que los pacientes sometidos a CMA constituyen una población especial, ya que el difícil acceso a los antieméticos una vez dados de alta les hace más vulnerables al control de las NVPO. Además, el laborioso seguimiento del postoperatorio hace que no dispongamos de suficientes estudios que reflejen la realidad del problema y en ello habrá que trabajar. Los pocos estudios desarrollados cifran en un 45% la incidencia durante el primer día, manteniéndose hasta un 6% en el día séptimo, lo que hace que las NVPA sean el primer factor relacionado con la anestesia responsable de la readmisión, que aunque ha disminuido en los últimos años sigue siendo del 0,5-2%.¹⁹³ Por otra parte y previo al alta, la presencia de NVPO retrasa el alta de los pacientes (que en ocasiones se acompaña de un ingreso imprevisto), aumenta el trabajo de enfermería, retrasa otras cirugías o incluso las cancela, interviniendo todos estos aspectos negativamente sobre la economía del hospital.

Pasando a consideraciones puramente farmacológicas hay que destacar lo siguiente. En primer lugar, la necesidad de buscar la dosis mínima eficaz de los antieméticos, tanto en uso individual como en combinación, como hemos desarrollado en nuestro estudio, buscando aquellas dosis que siendo igualmente eficaces se acompañen de menos reacciones adversas y menos gasto. En segundo lugar, el conocimiento de que fármacos de nueva generación, como los antagonistas de los receptores NK-1, son muy efectivos y seguros en el control de la emesis postquimioterapia y postoperatoria y sin embargo no han sido comercializados en nuestro país para el control de las NVPO, decisiones siempre en manos de la industria farmacéutica. Su uso en un futuro

esperemos sea determinante tanto en la profilaxis como el tratamiento de pacientes de alto riesgo que actualmente se escapan al control, así como en CMA donde estos fármacos han demostrado una eficacia de larga duración. También, dado el precio elevado de estos fármacos, habrá que acompañarlos de estudios fármaco-económicos. En tercer lugar, sería deseable que en el futuro se ampliasen las indicaciones en la ficha técnica de algunos fármacos, tanto para profilaxis como para tratamiento de NVPO, ya que muchos de ellos, sobre todo los más antiguos, se emplean como tales tras experimentar sus propiedades antieméticas después de su comercialización. Es decir, los usamos fuera de sus indicaciones en la ficha técnica.

Un punto importante de reflexión es la necesidad de desarrollar estudios de tratamiento de NVPO. Como hemos dicho anteriormente hay fármacos que conociendo su efectividad como tratamiento, no figura en su ficha técnica tal condición aunque así los usemos. Por otra parte este tipo de proyectos necesita un respaldo organizativo muy amplio ya que, dado el uso actual de la profilaxis antiemética, se necesita un elevadísimo número de pacientes para poder aportar datos conclusivos fiables.

En el futuro también será necesario seguir haciendo estudios de población para evitar que se nos escapen posibles factores predisponentes, bien de nueva aparición o bien porque sean reconsiderados como tal aquellos que ahora figuran como dudosos o de escasa evidencia.

Decidimos plantear este trabajo para valorar la efectividad de distintas dosis de la combinación de los antieméticos ondansetrón + dexametasona en la profilaxis de NVPO, con el fin de hallar una dosis mínima eficaz. A su vez, conocer la efectividad real en nuestro hospital de la combinación ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg, por ser la más empleada, en una cirugía altamente emetógena como es la colecistectomía laparoscópica en mujeres. No hemos empleado un grupo placebo por dos motivos: en primer lugar por ética ya que a pacientes de alto riesgo no se les puede privar de profilaxis; y en segundo lugar porque la inmensa mayoría de los antieméticos ya sabemos que son superiores a placebo y lo que nos interesa es ver si las combinaciones con fármacos a dosis menores de las tradicionales son igualmente efectivas comparándolas entre sí.

Ondansetrón y dexametasona han demostrado su eficacia en numerosos estudios y en la práctica clínica diaria en adultos y niños, tanto administrados sólo como en combinación.^{114, 118, 166, 194-198} El ondansetrón se ha considerado desde sus inicios como el patrón oro en la profilaxis de NVPO, y actualmente es el fármaco de elección para

profilaxis y tratamiento. La dosis recomendada en las guías es de 4 mg i.v. en la profilaxis y 1 mg i.v. como tratamiento. Sabemos con evidencia científica que la dosis clásica de dexametasona 8 mg i.v. es eficaz.^{119, 194, 199, 200}

El empleo de droperidol como tratamiento de rescate se basó en su demostrada eficacia en la práctica clínica y en estudios publicados. Además, las guías clínicas recomiendan el uso como rescate de fármacos con un mecanismo de acción diferente al empleado en profilaxis. En el caso concreto de nuestro estudio, el empleo de dexametasona como tratamiento no está recomendado si se ha empleado como profilaxis dado su efecto de larga duración y en el caso del ondansetrón no se recomienda su uso hasta no haber pasado 6 horas desde su administración, siendo la aparición de NVPO algo imposible de predecir. Droperidol ha demostrado su eficacia a dosis bajas (0,625 -1,25 mg i.v.) como profilaxis^{133, 136, 201-206} y también en los escasos trabajos como tratamiento.^{207, 208} Teniendo en cuenta que se defiende la gran efectividad antinauseosa del droperidol²⁰⁹ y siendo las náuseas mucho más frecuentes en el postoperatorio que los EE, es un fármaco idóneo para su uso como tratamiento. También nos decidimos por la dosis de 0,625 mg buscando menos reacciones adversas que con la dosis de 1,25 mg como son sedación, cefalea, nerviosismo y reacciones extrapiramidales. Aunque tenga una acción prolongada para su corta vida media, su efecto antinauseoso no se mantiene a lo largo de 24 h por lo que se recomienda repetir con pequeñas dosis.^{136, 210} A raíz del problema suscitado con el droperidol y su implicación en el desarrollo de prolongación del QT y el riesgo de Torsade de Pointes, tras estudios realizados hay que considerar lo siguiente: los eventos recogidos en la literatura con la administración de dosis $\leq 1,25$ mg fueron en número de 10 y en todos los casos se encontraron numerosos factores de confusión que impidieron conocer con exactitud la causa y en ningún caso hubo evidencia clara de la relación causa-efecto;¹³⁸ la prolongación del QTc tras dosis de 0,625 y 1,25 mg es mínima y similar a la provocada por placebo;²¹¹ hay muchos factores y fármacos empleados en la anestesia desencadenantes de la prolongación del QT.^{212, 213}

Ya hemos comentado que la dosis de ondansetrón universalmente aceptada es de 4 mg i.v. y no hay trabajos que hayan intentado encontrar una dosis menor eficaz como sí ha ocurrido con el tratamiento en la que se ha aceptado como efectiva la dosis de 1 mg i.v.

Una exhaustiva revisión de la literatura ofrece la posibilidad de encontrar trabajos que han buscado dosis i.v. de dexametasona eficaces como administración única en profilaxis de NVPO. La dosis estándar de 8 mg sabemos que es efectiva tanto

comparada con placebo como con otros antieméticos, y en colecistectomías laparoscópicas.²¹⁴⁻²¹⁹ Su empleo también se ha asociado a una disminución del dolor, de la fatiga, del tiempo de convalecencia, de la estancia en el hospital, de la dificultad para dormir, del consumo de opioides, en definitiva a una mejor recuperación.^{123, 220-223} Recientemente De Oliveira y cols.¹⁹⁶ en un meta-análisis concluyen que dosis de 4-5 mg i.v. son de eficacia similar a 8-10 mg i.v., y resulta en una eficacia similar a ondansetrón 8 mg o droperidol 1,25 mg.⁵⁵ Sin embargo, la mayor parte de los estudios están realizados comparando 5 mg con placebo, lo que sin duda facilita la demostración de su efectividad.²²⁴⁻²²⁶ Cuando se comparan 5 mg con 10 mg, Wang y cols.^{122, 227} no encuentran diferencias en cirugía tiroidea en mujeres o en cesáreas, como también lo constatan Ho y cols.²²⁸ y Liu y cols.²²⁹ en cirugía ginecológica. Por otra parte, Karanicolas y cols.²³⁰ recomiendan a los cirujanos el empleo de 8 mg por ser mejor que 5 mg en colecistectomías en pacientes de alto riesgo e Ionescu y cols.²³¹ en el mismo tipo de cirugía no encuentra diferencias entre 4 mg y placebo. Dexametasona a dosis únicas de 2,5 mg y 1,25 mg no se ha mostrado eficaz como profilaxis antiemética.^{122, 227, 228} En cuanto a las reacciones adversas, la administración de dexametasona a estas dosis es segura.^{129, 223} Hay estudios que señalan que el aumento de glucemia producido por la administración tanto de 4 mg como de 8 mg de dexametasona es similar a placebo, en pocas ocasiones supera la cifra de 180, con pico a las 2-3 h y con cifras normales a las 24h.²³² Por otra parte no se ha podido asociar el empleo de dexametasona con aumento de sangrado²³³ ni infección de herida.^{129, 222}

En cuanto a combinaciones de antieméticos encontramos en la literatura dos trabajos que emplean distintas dosis de ondansetrón y dexametasona.

Elhakim y cols.²³⁴ comparan ondansetrón 4 mg combinado con dexametasona a dosis de 2, 4, 8 ó 16 mg, e introducen también un grupo placebo y otro sólo con ondansetrón 4 mg. Se realiza en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, 25 por grupo, de ambos sexos. Podemos extraer las siguientes conclusiones:

- En ningún grupo emplean ondansetrón 2 mg.
- Aunque sólo hay diferencias significativas entre los grupos de 8 y 16 mg vs. placebo y ondansetrón sólo, posiblemente debido al número de pacientes, hay claras diferencias clínicas de efectividad que merecen ser destacadas.

- Los grupos que contienen 8 y 16 mg de dexametasona muestran una incidencia menor de NVPO (16%) que los grupos que contienen 2 mg (50%) y 4 mg (37%).
- El grupo que contiene 2 mg de dexametasona presenta igual efectividad que ondansetrón sólo.
- Los autores recomiendan ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg.

Paech y cols.²³⁵ comparan 4 grupos, dos con dexametasona 4 mg asociada a ondansetrón 4 mg ó 2 mg, y otros dos con dexametasona 2 mg asociados también a ondansetrón 4 mg ó 2 mg. Se realiza en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica ambulatoria ginecológica, 150 por grupo. Podemos extraer las siguientes conclusiones:

- Sólo un 6% de las pacientes eran Apfel 4 y un 33% Apfel 3.
- Además de la profilaxis antiemética todas fueron anestesiadas con infusión continua de propofol por lo que podemos considerar 3 intervenciones de antiemesis.
- Todos los grupos presentaron cifras muy altas de respuesta completa 80%-82%, entendiendo como tal la ausencia de vómitos.
- Los grupos con dexametasona 2 mg tuvieron significativamente más náuseas que los de dexametasona 4 mg.
- No comparan con la dosis estándar de ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg.

En base a las recomendaciones de los expertos de buscar dosis mínimas efectivas en combinaciones^{236, 237} y a la luz de la literatura decidimos realizar este trabajo, en una población de alto-muy alto riesgo de sufrir NVPO, sometidas a cirugía altamente emetógena bajo una anestesia estándar. Decidimos en primer lugar usar la combinación estándar de ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg para poder comparar las otras combinaciones de forma adecuada. A su vez descartamos el empleo de dexametasona 2 mg por su falta de efectividad, incluso en combinación, en la literatura. Sobre la base de la profilaxis habitualmente empleada en nuestro hospital decidimos en primer lugar bajar la dosis de dexametasona a 4 mg ya que no hay datos concluyentes en la literatura en este tipo de población y 4 mg se ha mostrado efectivo de forma individual. Por último, en el último grupo bajamos la dosis de ondansetrón a 2

mg y mantuvimos la dosis estándar de 8 mg de dexametasona ya que en dosis única no ha mostrado más reacciones adversas que dosis menores. Esta última combinación no ha sido estudiada.

Hemos administrado la profilaxis tras la inducción anestésica. Así es recomendado para la dexametasona¹²⁶ pero para el ondansetrón se recomienda al final de la cirugía.^{103, 238} La decisión se basa en: se ha demostrado su eficacia al administrarlo en la inducción; el tiempo de la colecistectomía es corto por lo que clínicamente el darlo en un momento u otro no afecte su eficacia; y en ocasiones los fármacos cuando se dejan para el final se olvida su administración.

Tras un análisis descriptivo de las variables independientes asociadas al paciente, a la anestesia y a la cirugía asociados a la presencia de NVPO concluimos que los grupos fueron homogéneos en cuanto a su distribución y por lo tanto pueden compararse entre sí. La única diferencia encontrada fue en los antecedentes de cefaleas ya que las sufrían el 52,2% de las pacientes del Grupo C, el 30,8% del Grupo B y el 16% del Grupo A ($p=0,027$), siendo este un factor dudoso de relación con NVPO. Podemos entonces pensar que cualquier diferencia en la incidencia de NVPO se debe a la eficacia de las distintas profilaxis empleadas.

1. Eficacia antiemética de las distintas profilaxis

Las combinaciones Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 8 mg (Grupo A); Ondansetrón 4 mg + Dexametasona 4 mg (Grupo B) y Ondansetrón 2 mg + Dexametasona 8 mg (Grupo C) han resultado eficaces en la prevención de NVPO ya que la RC fue 76%, 61,5% y 60,9% respectivamente. La adecuación de este tipo de combinaciones se basa en la importante eficacia del ondansetrón durante la estancia en URPA combinado con el efecto intenso de la dexametasona a partir de las 2 horas cuando posiblemente alcance niveles plasmáticos adecuados para mantenerlos elevados explicando su larga duración de acción.

La RC completa del Grupo A es similar a otros trabajos en los que emplean la misma profilaxis con las mismas dosis en mujeres sometidas a cirugía ginecológica^{194, 203} o en colecistectomía laparoscópica.²³⁴ Jensen y cols.¹⁷⁹ también en colecistectomías, encontraron una RC del 87% pero hay que tener en cuenta que el 20% de los

pacientes eran varones. Sin embargo, es superior a otros que se han llevado a cabo sobre pacientes casi en su totalidad Apfel 4, con RC del 63% en Veiga y cols.¹⁴⁴ y 52% en McKenzie y cols.²³⁹

En cuanto al Grupo B hay muy poca literatura en la que se haya administrado Ondansetrón 4mg + Dexametasona 4mg. Paech y cols.²³⁵ obtuvieron una RC del 69%, levemente superior a la nuestra, pero con el empleo de propofol en infusión continua durante la anestesia en pacientes sometidas a cirugía ginecológica laparoscópica ambulatoria y sin administración de opioides y con sólo un 39% de pacientes Apfel 3/4. Sin embargo Elhakim y cols.²³⁴ obtuvieron una RC del 63% en colecistectomía laparoscópica pero en una población con un 14% de pacientes varones.

La eficacia del Grupo C fue casi idéntica a la del Grupo B a pesar de que las dosis de ambos fármacos eran diferentes, lo que habla a favor del efecto aditivo de los antieméticos en combinación. En este caso, el empleo de la dosis estándar de dexametasona cuando se administra en solitario combinado con una dosis de ondansetrón la mitad de lo habitual no había sido estudiada hasta ahora y resultó efectiva.

Como vemos la RC es muy variable según estudios ya que todo depende del tipo de población, de la cirugía, del manejo anestésico o del tiempo de seguimiento de los pacientes.

En este estudio, la RC de los 3 grupos no obtuvo diferencias significativas, que posiblemente sea debido al tamaño muestral, ya que clínicamente observamos un mayor control de las NVPO en las pacientes del Grupo A respecto al resto. Como se ha observado, en los Grupos B y C decidimos disminuir la dosis de uno de los dos fármacos a la mitad manteniendo la dosis estándar del otro con el fin de no perder la potencia de uno de ellos. En el futuro, y dado que la efectividad ha sido casi idéntica, se debería estudiar la combinación de ondansetrón 2 mg + dexametasona 4 mg en paciente de alto-muy alto riesgo en cirugías con alta incidencia de NVPO.

Dado que las náuseas y EE son diferentes, conviene analizarlos también por separado. Lo hacemos como incidencia acumulada o no acumulada en el tiempo. La incidencia no acumulada sólo tiene en cuenta los episodios ocurridos en el intervalo de

tiempo que se analiza. Esto nos permite conocer en que intervalo se da la mayor incidencia o cuando los fármacos pierden eficacia.

En cuanto a la **incidencia acumulada de náuseas**, se observa como las cifras son muy similares a las de las pacientes que han sufrido NVPO en los distintos grupos, con un total de náuseas a las 48h de 20% en el Grupo A, 34,6% en el Grupo B y 39,1% en el Grupo C. Esta respuesta es lógica si tenemos en cuenta que la mayor parte de las NVPO se deben al componente nauseoso, llegando a ser más molesto y desagradable que los EE para los pacientes, siendo un factor muy limitante a la hora de tolerar la ingesta o iniciar una movilización temprana. También pueden asociarse en caso de severidad a alteraciones hidroelectrolíticas, deshidratación, trombosis e infecciones respiratorias y una profunda insatisfacción con la experiencia quirúrgica.^{28,}

²⁴⁰⁻²⁴² Estas incidencias son casi idénticas a las presentadas a las 24h ya que tan sólo una paciente del Grupo C tuvo náuseas en el segundo día de postoperatorio. Clínicamente podemos decir que el Grupo A ha tenido mayor efectividad, aunque no haya alcanzado significación estadística como en el caso de la RC posiblemente por el tamaño muestral.

Al estudiar la **incidencia no acumulada de náuseas** observamos como durante las 2 primeras horas del postoperatorio la eficacia de todas las combinaciones de antieméticos es muy alta. Es en el periodo 2-12h cuando se produce el aumento de incidencia de pacientes con náuseas, en el que las sufren un poco más de la mitad de las pacientes que presentaron náuseas en el postoperatorio. Un hecho muy importante a destacar es que la incidencia se mantiene con casi el mismo nivel de incidencia durante el tiempo 12-24h, pero con un matiz esencial: el 91% de pacientes que presentaron náuseas en este periodo no las habían sufrido con anterioridad. Podemos extraer varias reflexiones: la mayor incidencia de náuseas abarca las primeras 24h de postoperatorio; tan sólo una paciente del Grupo A volvió a tener náuseas en el espacio 24-48h lo que nos hace pensar que el tratamiento de rescate fue efectivo en el resto; es posible que la profilaxis antiemética haya perdido efectividad con el tiempo en aquellas pacientes que las presentan por primera vez. Por último, durante el segundo día de postoperatorio tan sólo un paciente del Grupo C manifestó sentirse con náuseas.

En cuanto al número de episodios nauseosos, el 78% de las pacientes sólo presentaron uno, el 17% tuvieron dos episodios y tan sólo una paciente del Grupo B tuvo cuatro episodios. Sabemos que la presencia de náuseas de intensidad severa y

larga duración se asocia a una peor recuperación postoperatoria y peor control y son las pacientes con mayor puntuación en la escala de Apfel las que la presentan.²⁴³

En cuanto a la **incidencia acumulada de EE**, en las 48h de observación se detectaron EE en el 12% de pacientes del Grupo A, 26,9% del Grupo B y 13% del Grupo C. Aunque no hay diferencias debido a la baja incidencia, sí que clínicamente se observa una tendencia del Grupo B a presentar más EE. La incidencia de EE siempre es sensiblemente inferior a la de las náuseas, sin embargo en este caso destaca como en el Grupo B el 78% de pacientes con náuseas también presentaron EE. Paech y cols.²³⁵ encontraron una incidencia del 18% en EE frente al 26,9% nuestra pero con las condiciones favorables comentadas anteriormente.

Al observar la **incidencia no acumulada de EE** destaca en primer lugar que en ningún grupo hubo EE en las dos primeras horas lo que avala una vez más el gran efecto antiemético del ondansetrón en el postoperatorio inmediato. Como en el caso de las náuseas la mayor incidencia se da en el periodo 2-12h ya que presentan EE el 70% de los pacientes que los sufren. La incidencia desciende a más de la mitad en los Grupos A y C en el periodo 12-24h, pero en el Grupo B se mantiene igual destacando que el 75% de estas pacientes sufren los EE por primera vez. Esto nos lleva a plantearnos si el disminuir la dosis de dexametasona a 4 mg sea la causa de esta mayor incidencia de EE en este grupo a lo largo de las 24 primeras horas. Se necesitan más trabajos que puedan verificar esta tendencia. En el periodo 24-48h no hay ningún EE.

El 88% de pacientes con EE sólo presentó un episodio y dos el resto.

2. Patrón de aparición de las NVPO

La incidencia de NVPO tanto en la URPA como a partir de las 24h es mínima. Este patrón de aparición es similar a otros estudios^{45, 144, 244} en los que la incidencia es siempre mayor a las 24h que la descrita en las primeras horas de postoperatorio. White¹⁸⁴ señala que la administración de una combinación de antieméticos no parece aportar más eficacia en URPA al compararlo con monoterapia, sin embargo conforme discurre el postoperatorio los pacientes que han recibido profilaxis con tres antieméticos tiene mejor RC que si han recibido uno o dos.

Observando el patrón de aparición podemos extraer varias reflexiones.

En primer lugar, que los pacientes sufren NVPO en la planta de hospitalización o tras el alta en cirugía ambulatoria.

En segundo lugar, que este patrón nos ayuda a entender que ocurre en CMA⁸ y poder trasladarlo en el caso de realizar colecistectomías laparoscópicas en régimen ambulatorio. Conocemos que el 45% de los pacientes presentan NVPA durante el primer día y hasta un 6% en el séptimo día de postoperatorio. El 35% las sufre durante el viaje de regreso a casa (un 30% de ellas severas) y el 45% en casa el día de la cirugía (34% severas). Este efecto debido principalmente a la movilización también explica porque la incidencia en el segundo día en pacientes ingresadas es más bajo respecto a CMA ya que el reposo durante el ingreso es mayor. Los factores más determinantes son ser mujer, con historia previa, recibir opioides en URPA y muy importante, haber presentado náuseas en URPA. Por lo tanto, nuestro deber es emplear una profilaxis efectiva, y un tratamiento adecuado, empleando fármacos de larga duración. Como hemos observado en nuestro trabajo, pacientes que no tienen NVPO en las primeras horas del postoperatorio siguen siendo susceptibles de sufrirlas con posterioridad. Un 36% de pacientes que sufren NVPA no habían sufrido ningún episodio antes del momento del alta¹⁵⁴ y de las que sufren NVPO en URPA su riesgo tras el alta se multiplica por tres.

En tercer lugar, la baja incidencia en URPA también puede deberse a que las pacientes no reconozcan debidamente la sensación nauseosa por el efecto sedante residual de los fármacos anestésicos administrados.

En cuarto lugar, tras el alta en URPA la intensidad del dolor puede ir aumentando lo que conlleva un aumento de consumo de tramadol y un mayor número de NVPO. No olvidemos que también los opioides sensibilizan el oído medio a los movimientos y estos se han asociado a la aparición de emesis.

3. Rescate

Ya hemos comentado anteriormente los motivos por los que empleamos droperidol como tratamiento de rescate (página 101). Conocemos que la tasa de recurrencia de NVPO cuando no son tratadas es del 80-85%;^{169, 245} y es del 72% cuando tras un

episodio se trata con ondansetrón habiéndose empleado el mismo fármaco en profilaxis,²⁴⁶ lo que nos induce a realizar siempre un tratamiento adecuado a cada paciente.

Nuestra eficacia de tratamiento fue del 75%, 66,7% y 75% en los Grupos A, B y C respectivamente. Es sensiblemente superior a otros trabajos en los que se administran otros fármacos, posiblemente por esa eficacia antinauseosa de droperidol en pacientes en que las náuseas son más frecuentes que los EE y similar a aquellos en los que se emplea droperidol como rescate.¹²⁶ En aquellas pacientes que sufrieron recurrencia de NVPO, podemos decir que el droperidol tuvo una eficacia parcial ya que en un primer momento se controlaron. Es por ello que en las que recurrieron y precisaron de tratamiento se administró otra dosis de droperidol siguiendo la recomendación de repetirlo a pequeñas dosis para lograr un control a lo largo del tiempo.¹⁶⁷

4. NVPO, dolor, analgesia y otros factores

En nuestro análisis no se ha constatado ninguna diferencia destacable entre grupos en cuanto al consumo de tramadol ni al nivel de analgesia alcanzado. Tan sólo en el Grupo A hubo un mayor consumo de tramadol en los primeros 5 minutos ($p=0,049$) explicable por un mayor número de pacientes con dolor moderado, que no se asoció a una mayor incidencia de NVPO.

Aunque sin diferencias, hay una tendencia clínica en las pacientes que han recibido tramadol a presentar más NVPO (35,6%) que en las que no han recibido el analgésico (26,7%).

El dolor en sí mismo es causa de NVPO, en especial de náuseas por lo que analizamos el dolor postoperatorio de nuestras pacientes, no encontrando diferencias entre grupos. La evolución del dolor da idea del buen tratamiento analgésico recibido que permitió a las pacientes tener un control satisfactorio no sólo en reposo si no también con el movimiento o con el esfuerzo de toser. No olvidemos tampoco que todas las pacientes han recibido dexametasona que hemos comentado se asocia a una mejoría en el postoperatorio. Su efecto en el control del dolor no es bien conocido.²²¹ Puede que su poder antiinflamatorio conlleve propiedades analgésicas, aunque no se ha evidenciado en muchos trabajos.^{120, 197, 247, 248} Su contribución en el

control del dolor y disminución de requerimientos analgésicos es dependiente de dosis y del tipo de cirugía.

Aunque el tamaño muestral de nuestro trabajo limita la identificación de diferencias significativas en algunos aspectos, consideramos que analizar posibles factores de riesgo es interesante. Analizamos la incidencia de NVPO asociada a la presencia o no de los factores de riesgo valorados en la escala de Apfel: estado no fumador, historia de NVPO y/o cinetosis; el uso de opioides postoperatorios fue analizado con anterioridad. En nuestra población todas las pacientes eran mujeres, que es un factor de riesgo independiente claramente demostrado y que presenta la asociación más fuerte con las NVPO. De las pacientes que habían sido intervenidas en alguna ocasión previamente, las pacientes con historia de NVPO demostraron tener tendencia a presentar más NVPO ya que las sufrieron con más frecuencia que aquellas que no habían sufrido NVPO previas: 42,9% vs. 31%. No ocurrió lo mismo al analizar la incidencia de NVPO según la historia de cinetosis de nuestras pacientes. Aquellas pacientes que sufren cinetosis no tuvieron más tendencia a la náusea y al vómito comparado con las que no la sufren (30% vs. 36,4%). Estos dos factores de riesgo son valorados como un único factor de riesgo en la escala de Apfel, demostrando ser predictores independientes y fuertemente asociados a la aparición de NVPO.⁴² Cumplir alguna de estas características indica una especial susceptibilidad para las NVPO, y estos pacientes tienen un riesgo de sufrir NVPO entre 2 y 3 veces mayor.¹⁴

En nuestro trabajo, las pacientes no fumadoras no demostraron una tendencia mayor de NVPO comparado con las fumadoras. En un estudio de Leslie y cols.⁶⁶ sobre 2020 pacientes (con un 21% de fumadores vs. 26% en el nuestro) el ser no-fumador no resultó un factor de riesgo para las NVPO severas. Apfel y cols. analizaron NVPA y observaron como no sólo en la aparición de NVPA sino también en la incidencia de NVPO en URPA, el estado no-fumador no está asociado con una incidencia estadísticamente mayor de NVPO, ni en URPA ni al alta.⁴⁹ Según la evidencia actual, el ser no-fumador es un factor de riesgo de NVPO, pero es posible que el incremento del riesgo que supone no es tan alto como el que se asocia a factores como ser mujer, la historia de NVPO previas o la cinetosis.

Si nos basamos en la escala pronóstica de Apfel y el riesgo previsto y analizamos el de las pacientes de nuestro estudio, la incidencia ponderada esperada de NVPO en nuestros grupos sería de 62,4%, 67% y 61 % para A, B y C respectivamente, es decir entre riesgo alto y muy alto. Si tenemos en cuenta que cada intervención antiemética reduce en un 26% el riesgo basal,⁵⁵ la incidencia esperada con una combinación de 2

fármacos era de 34,2%, 36,7% y 33,5% respectivamente para los grupos A, B y C. La realidad es que hemos encontrado una incidencia del 24% para el Grupo A, sensiblemente menor a la esperada; 38,5% para el Grupo B, similar a la esperada; y 39,1% en el grupo C, levemente superior a la esperada. Por lo tanto parece a la luz de estos datos que la profilaxis del Grupo A (ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg) ha tenido mejor comportamiento de lo esperado. En el computo total, de las 74 pacientes esperábamos un 35% de incidencia si las profilaxis eran efectivas y hemos obtenido un 34%.

5. Sedación y otras reacciones adversas

En cuanto al nivel de sedación durante el periodo postoperatorio, no hubo diferencias entre los grupos. Como era de esperar el mayor número de pacientes con nivel 2 estuvo presente durante los primeros minutos del postoperatorio y fue disminuyendo paulatinamente. A las 12 h el 90,5% estaban totalmente despiertas. La administración de droperidol a dosis de 0,625 mg no se asoció a un aumento del nivel de sedación, hecho que sí podría alterar la recuperación postoperatoria.

La incidencia de **reacciones adversas** fue muy escasa. Llama la atención la ausencia de cefalea que se cifra históricamente en alrededor de un 3% con la administración de ondansetrón. Song y cols.²⁴⁹ encuentran un 7% en pacientes que reciben una combinación de ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg, si bien estos pacientes fueron intervenidos de videotoracoscopia y recibieron fentanilo en infusión continua + bolos en régimen de analgesia controlada por el paciente con ondansetrón añadido a la mezcla. Es posible que el tipo de cirugía y especialmente el tipo de analgesia con paracetamol incluido haya contribuido a su ausencia.

Considerando que la administración tanto de tramadol como de droperidol podrían contribuir en un incremento en la sedación y en la posibilidad de episodios de saturación de oxígeno bajos que precisasen de oxigenoterapia, decidimos controlar aquellos pacientes que precisasen de mascarilla de oxígeno más allá de la URPA, así como si la necesitaban en relación a la presencia de NVPO. En total, 5 pacientes del Grupo A y 2 pacientes del Grupo B necesitaron de oxigenoterapia durante algunas horas del postoperatorio.

Es muy destacable la ausencia de RAM en relación con la administración de droperidol, por lo que se ratifica su seguridad a dosis bajas de 0,625 mg i.v.

La baja incidencia de reacciones adversas que aparecen en nuestro estudio puede que también se deba a una falta de comunicación por parte de la paciente por su escasa intensidad y hayan pasado desapercibidas.

6. Coste-Efectividad

La búsqueda de una mayor calidad asistencial trae consigo un aumento del gasto sanitario en un momento en el que los recursos económicos son limitados. Por lo tanto, realizar un estudio comparando la eficacia de fármacos debería estar acompañado de un análisis fármaco-económico. Sin duda nos ayuda a tomar decisiones clínicas útiles entre distintas alternativas terapéuticas, con un uso más eficiente de los recursos. Relacionar costes y efectos de alternativas competitivas es básico.^{250, 251}

Un análisis coste-efectividad compara dos alternativas que tienen el mismo efecto pero con distinto grado de resultado, como es el número de pacientes libres de NVPO. En la literatura hay pocos estudios bien diseñados que analicen el CE en el manejo de antieméticos,^{25, 201, 252} que han servido para ratificar la ventaja de realizar profilaxis e incluso justificarla ante una incidencia por encima del 13%.²⁵³

Con el fin de robustecer el estudio y poder validar los resultados, respondiendo a posibles incertidumbres, hemos realizado un análisis de sensibilidad midiendo el impacto producido al cambiar una variable.^{254, 255} Si las conclusiones no cambian, se aumenta la confianza en el resultado. En nuestro caso hemos variado el coste en función del tiempo empleado por enfermería en monitorizar y atender NVPO y posibles reacciones adversas y se han vuelto a realizar los cálculos.

Aunque el tiempo de enfermería suele ser habitualmente un coste fijo independientemente del trabajo desarrollado, es un parámetro muy interesante a considerar.²⁵³ Puede constituir una inadecuada aplicación de recursos ya que el tiempo puede emplearse en actuaciones más útiles; en ocasiones puede que se trabaje por horas; en concreto en CMA puede que la presencia de NVPO aumente el

tiempo de estancia de los pacientes en URPA,¹⁷⁹ lo que constituye el mayor gasto de CMA y conlleva una prolongación de la jornada de trabajo, etc.

También pueden emplearse análisis estadísticos como los intervalos de confianza para resolver las posibles incertidumbres del estudio y poder extraer conclusiones prácticas. En nuestro caso, al ser los resultados de clara dominancia incluso al realizar el análisis de sensibilidad, la decisión resulta directa por lo que no es necesario analizar estos parámetros.²⁵⁵

Antes de realizar el estudio coste-efectividad es importante cifrar cuánto nos parece razonable gastar por unidad de efectividad, en nuestro caso por paciente libre de NVPO. Es decir, si una de las alternativas es más efectiva pero más cara, algo muy frecuente cuando se comparan fármacos nuevos con los tradicionales, cuánto consideramos apropiado para dar por válida una decisión clínica. En el caso de las NVPO podemos tener en cuenta los trabajos que determinan lo que está dispuesto a pagar una paciente por el beneficio de estar libre de NVPO y que cifran en alrededor de 60 euros²⁵⁶⁻²⁵⁹ y que incluso se duplica en pacientes que han presentado NVPO en intervenciones previas. Los pacientes temen la aparición de NVPO tanto como el dolor, sobre todo aquellos que las han sufrido previamente, por lo que los intereses del paciente deben tomarse en cuenta a la hora de proporcionar nuestros cuidados.

Al comparar los grupos entre sí dos a dos como corresponde al realizar un análisis incremental de la ratio coste-efectividad se ha observado lo siguiente:

La profilaxis antiemética empleada en el Grupo A resultó más efectiva y menos costosa que la del Grupo B. Al realizar el análisis de sensibilidad introduciendo la valoración del tiempo de enfermería la comparación sale reforzada, ya que el Grupo A se mantiene más efectivo y más barato. La relación es dominante y por lo tanto la decisión sobre qué profilaxis emplear es directa, por lo que no hubiésemos necesitado hallar el análisis incremental.

La profilaxis antiemética empleada en el Grupo A resultó más efectiva y menos costosa que la del Grupo C. Al realizar el análisis de sensibilidad introduciendo la valoración del tiempo de enfermería la comparación sale reforzada, ya que el Grupo A se mantiene más efectivo y más barato. La relación es dominante y por lo tanto la decisión sobre qué profilaxis emplear es directa, por lo que no hubiésemos necesitado hallar el análisis incremental.

Dado que tanto la efectividad y el coste de los Grupos B y C es casi idéntico no es necesario realizar una comparación entre ellos, pudiéndose emplear indistintamente desde el punto de vista fármaco-económico.

Teniendo siempre presente el sentido común y la individualización de cada paciente, debemos realizar una profilaxis según sus características y antecedentes personales, sus preferencias y las consecuencias que las NVPO tendrán sobre su bienestar y evolución postoperatoria, sin perder de vista el coste-efectividad de la profilaxis.

CONCLUSIONES

V.- CONCLUSIONES

1. En pacientes de alto riesgo de NVPO sometidas a colecistectomía laparoscópica, la combinación ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg resultó eficaz, con una respuesta completa del 76%.
2. En pacientes de alto riesgo de NVPO sometidas a colecistectomía laparoscópica, la combinación ondansetrón 4 mg + dexametasona 4 mg resultó eficaz, con una respuesta completa del 61,5%. No obstante, la incidencia de episodios eméticos del 26,9% es superior a la mostrada en la literatura con la combinación de estos antieméticos.
3. En pacientes de alto riesgo de NVPO sometidas a colecistectomía laparoscópica, la combinación ondansetrón 2 mg + dexametasona 8 mg resultó eficaz, con una respuesta completa del 60,9%.
4. El 33,87% de las pacientes sometidas a colecistectomía laparoscópica sufrieron NVPO a pesar de recibir profilaxis antiemética con una combinación de dos fármacos. La incidencia de NVPO se mantuvo constante durante las primeras 24 horas de postoperatorio.
5. El rescate de NVPO con droperidol 0,625 mg i.v. se ha mostrado eficaz, controlando los episodios con la primera dosis en el 72,2% de las pacientes que lo recibieron.
6. La baja incidencia de reacciones adversas indica la buena tolerancia y seguridad de las dosis empleadas tanto de los fármacos de profilaxis como de rescate.
7. Los resultados del estudio económico muestran que la combinación ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg obtiene un coste-efectividad más favorable que las otras dos combinaciones.

8. Los resultados del estudio coste-efectividad muestran que las combinaciones ondansetrón 4 mg + dexametasona 4 mg y ondansetrón 2 mg + dexametasona 8 mg son similares, no obteniéndose superioridad de una respecto a la otra.
9. Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y de coste-efectividad, recomendamos la profilaxis antiemética con una combinación de ondansetrón 4 mg + dexametasona 8 mg en pacientes sometidas a colecistectomía laparoscópica.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118: 85-113.
2. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002; 88: 234-40.
3. Raeder J. History of Postoperative Nausea and Vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41: 1-12.
4. Rawdon Smith GF. Post-operative vomiting. *Br J Anaesth* 1934; 11: 132-9.
5. Morton HJ, Wwylie WD. Anaesthetic deaths due to regurgitation or vomiting. *Anaesthesia* 1951; 6: 190-201.
6. Edwards G, Morton HJV, Pask EA, Wylie WD. Deaths associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 1956; 11: 194-220.
7. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F. Fast-Track Surgery Study Group. The Role of the Anesthesiologist in Fast-Track Surgery: From Multimodal Analgesia to Perioperative Medical Care. *Anesth Analg* 2007; 104: 1380-96.
8. Odom-Forren J, Jalota L, Moser DK, Lennie TA, Hall LA, Holtman J, et al. Incidence and predictors of postdischarge nausea and vomiting in a 7-day population. *J Clin Anesth* 2013; 25: 551-9.
9. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 921-8.
10. Knapp MR, Beecher HK. Postanesthetic nausea, vomiting, and retching. *J Am Med Assoc* 1956; 160: 376-85.
11. Watcha MF, White PF. Postoperative Nausea and Vomiting: Its Etiology, Treatment, and Prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
12. Camu F, Lauwers MH, Verbesssem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1992; 6: 25-31.
13. Tramèr MR. Treatment of postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 2003; 327: 762-3.
14. Gan TJ. Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2006; 102: 1884-98.

15. Atallah FN, Riu BM, Nguyen LB, Seguin PO, Fourcade OA. Boerhaave's Syndrome After Postoperative Vomiting. *Anesth Analg* 2004; 98: 1164-6.
16. Baric A. Oesophageal rupture in a patient with postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 325-7.
17. Biswas IH, Raghavan C, Sevcik L. Gastropleural fistula: an unusual cause of intractable postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1996; 83: 186-8.
18. Gupta S, Chari P, Bala I, Muralidhar J. Phakomorphic glaucoma - an unusual cause of postoperative vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49: 959-60.
19. Tropak V, Keles GT, Kaygisiz Z, Tok D. Subcutaneous emphysema following severe vomiting after emerging from general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 917-8.
20. Piwko C, Lasry A, Alanezi K, Coyte PC, Ungar WJ. Economic evaluation of ondansetron vs dimenhydrinate for prevention of postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 755-61.
21. Parra-Sanchez I, Abdallah R, You J, Fu AZ, Grady M, Cummings K 3rd, et al. A time-motion economic analysis of postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Can J Anaesth* 2012; 59: 366-75.
22. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* 1989; 262: 3008-10.
23. Blacoe DA, Cunning E, Bell G. Paediatric day-case surgery: an audit of unplanned hospital admission Royal Hospital for Sick Children, Glasgow. *Anaesthesia* 2008; 63: 610-5.
24. Awad IT, Moore M, Rushe C, Elburki A, O'Brien K, Warde D. Unplanned hospital admission in children undergoing day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 379-83.
25. Pueyo FJ, López-Olaondo L, Sánchez-Ledesma MJ, Ortega A, Carrascosa F. Cost-effectiveness of three combinations of antiemetics in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2003; 91: 589-92.
26. Fisher DM. Surrogate Outcomes: Meaningful Not! *Anesthesiology* 1999; 90: 355-6.
27. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84: 6-10.
28. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 652-8.

29. Gan T, Sloan F, Dear Gde L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How Much Are Patients Willing to Pay to Avoid Postoperative Nausea and Vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92: 393-400.
30. Scuderi PE, Conlay LA. Postoperative Nausea and Vomiting and Outcome. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41: 165-74.
31. White PF. Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting - A Multimodal Solution to a Persistent Problem. *N Eng J Med* 2004; 350: 2511-2.
32. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953; 5: 193-230.
33. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001; 111 Suppl 8A: 106S-112S.
34. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 55-66.
35. Benarroch EE. Circumventricular organs: Receptive and homeostatic functions and clinical implications. *Neurology* 2011; 77: 1198-204.
36. Babic T, Browning KN. The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 38-47.
37. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 1993; 70: 135-40.
38. Sweeney BP. Why does smoking protect against PONV? *Br J Anaesth* 2002; 89: 810-3.
39. Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, et al. Patient-Tailored Antiemetic Treatment With 5-Hydroxytryptamine Type 3 Receptor Antagonists According to Cytochrome P-450 2D6 Genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-11.
40. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH, et al. The Impact of Pharmacogenomics on Postoperative Nausea and Vomiting: Do CYP2D6 Allele Copy Number and Polymorphisms Affect the Success or Failure of Ondansetron Prophylaxis? *Anesthesiology* 2005; 102: 543-9.
41. Kranke P. Effective management of postoperative nausea and vomiting: let us practise what we preach! *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 152-4.
42. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012; 109: 742-53.

43. Bellville JW, Bross ID, Howland WS. Postoperative nausea and vomiting IV: factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1960; 21: 186-93.
44. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can Postoperative Nausea and Vomiting Be Predicted? *Anesthesiology* 1999; 91: 109-18.
45. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-9.
46. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim C-A, Roewer N. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting: Conclusions from Cross-validations between Two Centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
47. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The Postoperative Interview: Assessing Risk Factors for Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78: 7-16.
48. Chimbira W, Sweeney BP. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2000; 55: 540-4.
49. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, et al. Who Is at Risk for Postdischarge Nausea and Vomiting after Ambulatory Surgery? *Anesthesiology* 2012; 117: 475-86.
50. Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999; 83: 104-17.
51. Pierre S, Benais H, Pouymayou J. Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2002; 49: 237-42.
52. Apfel CC, Stoocklein K, Lipfert P. PONV: A problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 485-500.
53. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 433-45.
54. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88: 659-6.
55. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-51.
56. Chan MT, Choi KC, Gin T, Chui PT, Short TG, Yuen PM, et al. The Additive Interactions Between Ondansetron and Droperidol for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2006; 103: 1155-62.

57. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology* 2003; 98: 46-52.
58. Apfel CC, Roewer N. Risk Assessment of Postoperative Nausea and Vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41: 13-32.
59. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of Nitrous Oxide during Anesthesia Reduces the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesthesiology* 1996; 85: 1055-62.
60. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A Randomized Comparison of a Multimodal Management Strategy Versus Combination Antiemetics for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2004; 99: 77-81.
61. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 1996; 76: 186-93.
62. Mraovic B, Simurina T, Sonicki Z, Skitarelic N, Gan TJ. The dose-response of nitrous oxide in postoperative nausea in patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008; 107: 818-23.
63. Nader ND, Simpson G, Reedy RL. Middle ear pressure changes after nitrous oxide anesthesia and its effect on postoperative nausea and vomiting. *Laryngoscope* 2004; 114: 883-6.
64. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, et al. Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2007; 107: 221-31.
65. Fernández-Guisasola J, Gómez-Arnau JI, Cabrera Y, del Valle SG. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2010; 65: 379-87.
66. Leslie K, Myles PS, Chan MT, Paech MJ, Peyton P, Forbes A, et al. Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 101: 498-505.
67. Peyton PJ, Yx Wu C. Nitrous Oxide-related Postoperative Nausea and Vomiting Depends on Duration of Exposure, *Anesthesiology* 2014; 120: 1137-45.
68. Palazzo MG, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I. Etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 178-87.
69. Woodhouse A, Mather LE. Nausea and vomiting in the postoperative patient-controlled analgesia environment. *Anaesthesia* 1997; 52: 770-5.

70. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattey PJ, McClure AF. Postoperative Nausea and Vomiting Are Strongly Influenced by Postoperative Opioid Use in a Dose-Related Manner. *Anesth Analg* 2005; 101: 1343-8.
71. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: A systematic review. *J Pain* 2002; 3: 159-80.
72. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Patient-controlled Analgesia Morphine Side Effects: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 1249-60.
73. Junger A, Hartmann B, Benson M, Schindler E, Dietrich G, Jost A, et al. The Use of an Anesthesia Information Management System for Prediction of Antiemetic Rescue Treatment at the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg* 2001; 92: 1203-9.
74. Apfel CC;Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, et al. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 502-9.
75. Ku PK, Tong MC, Lo P, van Hasselt CA. Efficacy of Ondansetron for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting After Outpatient Ear Surgery Under Local Anesthesia. *Am J Otol* 2000; 21: 24-7.
76. Saiah M, Borgeat A, Ruetsch YA, Seifert B, Klainguti G. Myopexy (Faden) results in more postoperative vomiting after strabismus surgery in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 59-64.
77. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative Nausea and Vomiting in Regional Anesthesia: A Review. *Anesthesiology* 2003; 98: 530-47.
78. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous-oxide: postoperative nausea and vomiting and economic analysis. *Anesthesiology* 2001; 95: 616-26.
79. Šimurina T, Mraovic B, Skitarelić N, Andabaka T, Sonicki Z. Influence of the menstrual cycle on the incidence of nausea and vomiting after laparoscopic gynecological surgery: a pilot study. *J Clin Anesth* 2012; 24: 185-92.
80. Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB. Menstruation Increases the Risk of Nausea and Vomiting after Laparoscopy: A Prospective Randomized Study. *Anesthesiology* 1993; 78: 272-6.
81. Honkavaara P, Lehtinen AM, Hovorka J, Korttila K. Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. *Can J Anaesth* 1991; 38: 876-9.

82. Honkavaara P, Pyykkö I, Rutanen EM. Increased incidence of retching and vomiting during periovulatory phase after middle ear surgery. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1108-14.
83. Hovorka J, Korttila K, Erkola O. The experience of the person ventilating the lungs does influence postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 203-5.
84. Hechler A, Naujoks F, Ataman K, Hopf HB. The incidence of postoperative nausea and vomiting is not affected by routinely applied manual pre-oxygenation during induction of anesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 684-8.
85. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC. Does Neostigmine Administration Produce a Clinically Important Increase in Postoperative Nausea and Vomiting? *Anesth Analg* 2005; 101: 1349-55.
86. Tramèr MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999; 82: 379-86.
87. Nelskylä K, Yli-Hankala A, Soikkeli A, Korttila K. Neostigmine with glycopyrrolate does not increase the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting in outpatients undergoing gynaecological laparoscopy. *Br J Anaesth* 1998; 81: 757-60.
88. Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, Rauch S, Löbmann U, Rübsam B, et al. An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 160-6.
89. Haavik PE, Søreide E, Hofstad B, Steen PA. Does Preoperative Anxiety Influence Gastric Fluid Volume and Acidity? *Anesth Analg* 1992; 75: 91-4.
90. Wang SM, Kain ZN. Preoperative Anxiety and Postoperative Nausea and Vomiting in Children: Is There an Association? *Anesth Analg* 2000; 90: 571-5.
91. Andrews PL. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (7 Suppl 1): 2S-19S.
92. Hovorka J, Korttila K, Erkola O. Gastric Aspiration At the End of Anaesthesia Does Not Decrease Postoperative Nausea and Vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 58-61.
93. Wattwil M, Thörn SE, Löqvist A, Wattwil L, Klockhoff H, Larsson LG, et al. Perioperative Gastric Emptying Is Not a Predictor of Early Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 2002; 95: 476-9.

94. Kerger K-H, Mascha E, Steinbrecher B, et al. Routine Use of Nasogastric Tubes Does Not Reduce Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2009; 109: 768-73.
95. Trépanier CA, Isabel L. Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 325-8.
96. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A Meta-Analysis of Selective Versus Routine Nasogastric Decompression After Elective Laparotomy. *Ann Surg* 1995; 221: 469-78.
97. Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickie RS, Sessler DI. Supplemental Oxygen Reduces the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91: 1246-52.
98. Goll V, Akça O, Greif R, Freitag H, Arkiliç CF, Scheck T, et al. Ondansetron is no More Effective than Supplemental Intraoperative Oxygen for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2001; 92: 112-7.
99. Orhan-Sungur M, Kranke P, Sessler D, Apfel CC. Does Supplemental Oxygen Reduce Postoperative Nausea and Vomiting? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2008; 106: 1733-8.
100. Purhonen S, Turunen M, Ruohoaho UM, Niskanen M, Hynynen M. Supplemental Oxygen Does Not Reduce the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting After Ambulatory Gynecologic Laparoscopy. *Anesth Analg* 2003; 96: 91-6.
101. Purhonen S, Niskanen M, Wüstefeld M, Mustonen P Hynynen M. Supplemental oxygen for prevention of nausea and vomiting after breast surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 284-7.
102. Joris JL, Poth NJ, Djamar AM, Sessler DI, Hamoir EE, Defêchereux TR, et al. Supplemental oxygen does not reduce postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 2003; 91: 857-61.
103. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119: 303-16.
104. Rueffert H, Thieme V, Wallenborn J, Lemnitz N, Bergmann A, Rudloff K et al. Do Variations in the 5-HT3A and 5-HT3B Serotonin Receptor Genes (HTR3A and HTR3B) Influence the Occurrence of Postoperative Vomiting? *Anesth Analg* 2009; 109: 1442-7.
105. Janicki PK, Vealey R, Liu J, Escajeda J, Postula M, Welker K. Genome-wide Association Study Using Pooled DNA to Identify Candidate Markers Mediating

- Susceptibility to Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology* 2011; 115: 54-64.
106. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Samra GS, Powney JG, Palazzo MG, et al. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 1996; 76: 347-51.
 107. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 495-501
 108. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schäuffelen A, Treiber H, et al. The Development and Validation of a Risk Score to Predict the Probability of Postoperative Vomiting in Pediatric Patients. *Anesth Analg* 2004; 99: 1630-7.
 109. Eberhart LH, Högel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 480-8.
 110. Pierre S. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: pro--'don't throw the baby out with the bathwater '. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 160-3.
 111. Kranke P, Eberhart LH. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 758-65.
 112. Gómez-Arnau JI, Aguilar JL, Bovaira P, Bustos F, De Andrés, De la Pinta JC, et al. Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a las infusiones de opioides. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010; 57: 508-24.
 113. Sun R, Klein KW, White PF. The Effect of Timing of Ondansetron Administration in Outpatients Undergoing Otolaryngologic Surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 331-6.
 114. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, Dose-Response, and Safety of Ondansetron in Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Quantitative Systematic Review of Randomized Placebo-controlled Trials. *Anesthesiology* 1997; 87: 1277-89.
 115. Jokela RM, Cakmakaya OS, Danzeisen O, Korttila KT, Kranke P, Malhotra A, et al. Ondansetron has similar clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2009; 64: 147-51.
 116. George E, Hornuss C, Apfel CC. Neurokinin-1 and novel serotonin antagonists for postoperative and postdischarge nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010 23: 714-21.

117. Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, Alt J, Zhang J, et al. Palonosetron Exhibits Unique Molecular Interactions with the 5-HT₃ Receptor. *Anesth Analg* 2008; 107: 469-78.
118. Leslie JB, Gan TJ. Meta-Analysis of the Safety of 5-HT₃ Antagonists with Dexamethasone or Droperidol for Prevention of PONV. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 856-72.
119. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Quantitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186-94.
120. Lee Y, Lai HY, Lin PC, Lin YS, Huang SJ, Shyr MH. A Dose Ranging Study of Dexamethasone for Preventing Patient-Controlled Analgesia-Related Nausea and Vomiting: A Comparison of Droperidol with Saline. *Anesth Analg* 2004; 98: 1066-71.
121. Ormel G, Romundstad L, Lambert.Jensen P, Stubhaug A. Dexamethasone has additive effect when combined with ondansetron and droperidol for treatment of established PONV. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 1196-205.
122. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The Use of Dexamethasone for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting in Females Undergoing Thyroidectomy: A Dose-Ranging Study. *Anesth Analg* 2000; 91: 1404-7.
123. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, et al. Preoperative Dexamethasone Enhances Quality of Recovery after Laparoscopic Cholecystectomy: Effect on In-hospital and Postdischarge Recovery Outcomes. *Anesthesiology* 2011; 114: 882-90.
124. Melton MS, Klein SM, Gan TJ. Management of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 612-9.
125. Ho CM, Ho ST, Wang JJ, Tsai SK, Chai CY. Dexamethasone Has a Central Antiemetic Mechanism in Decerebrated Cats. *Anesth Analg* 2004; 99: 734-9.
126. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS. The Effect of Timing of Dexamethasone Administration on Its Efficacy as a Prophylactic Antiemetic for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2000; 91: 136-9.
127. Nazar CE, Lacassie HJ, López RA, Muñoz HR. Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 318-21.
128. Hans P, Vantuyne A, Brichant JF, Bonhomme V. Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2006; 97: 164-70.

129. Ali Khan S, McDonagh DL, Gan TJ. Wound Complications with Dexamethasone for Postoperative Nausea and Vomiting Prophylaxis: A Moot Point? *Anesth Analg* 2013; 116: 966-8.
130. Miyagawa Y, Ejiri M, Kuzuya T, Osada T, Ishiguro N, Yamada K. Methylprednisolone reduces postoperative nausea in total knee and hip arthroplasty. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 679-84.
131. Weren M, Demeere JL. Methylprednisolone vs. dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008; 59: 1-5.
132. Buggedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, et al. Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1999; 83: 813-4.
133. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, Wetchler B, Melson T, Khalil S, et al. A Comparison of the Efficacy, Safety, and Patient Satisfaction of Ondansetron Versus Droperidol as Antiemetics for Elective Outpatient Surgical Procedures. The S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg* 1998; 86: 731-8.
134. Tang J, Watcha MF, White PF. A Comparison of Costs and Efficacy of Ondansetron and Droperidol as Prophylactic Antiemetic Therapy for Elective Outpatient Gynecologic Procedures. *Anesth Analg* 1996; 83: 304-13.
135. Gan TJ, Collis R, Hetreed M. Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1994; 72: 544-7.
136. Schaub I, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Low-dose droperidol (≤ 1 mg or ≤ 15 $\mu\text{g kg}^{-1}$) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 286-94.
137. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc Interval after Postoperative Nausea and Vomiting Treatment by Droperidol or Ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102: 1094-100.
138. White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of Low-dose Droperidol on the QT Interval during and after General Anesthesia: A Placebo-controlled Study. *Anesthesiology* 2005; 102: 1101-5.
139. Weissenburger J, Funck-Brentano C, Jaillon P, Charbit B. Droperidol and ondansetron in vitro electrophysiological drug interaction study. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 719-26.

140. Lamond CT, Robinson DL, Boyd JD, Cashman JN. Addition of droperidol to morphine administered by the patient-controlled analgesia method: what is the optimal dose? *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 304-9.
141. Tramèr MR, Walder B. Efficacy and Adverse Effects of Prophylactic Antiemetics During Patient-Controlled Analgesia Therapy: A Quantitative Systematic Review. *Anesth Analg* 1999; 88: 1354-61.
142. Lo Y, Chia YY, Liu K, Ko NH. Morphine sparing with droperidol in patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 2005; 17: 271-5.
143. Büttner M, Walder B, von Elm E, Tramèr MR. Is Low-dose Haloperidol a Useful Antiemetic? A Meta-analysis of Published and Unpublished Randomized Trials. *Anesthesiology* 2004; 101: 1454-63.
144. Veiga-Gil L, López-Olaondo L, Pueyo J, Callejas R, Duque P, Carrascosa F. Dosis bajas de haloperidol en combinación con ondansetrón no son eficaces para la profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes propicios a esta complicación. *Cir Esp* 2015; 93: 110-6.
145. Yang YL, Lai HY, Wang JJ, Wang PK, Chen TY, Chu CC, et al. The timing of haloperidol administration does not affect its prophylactic antiemetic efficacy. *Can J Anaesth* 2008; 55: 270-5.
146. Rosow CE, Haspel KL, Smith SE, Grecu L, Bittner EA. Haloperidol Versus Ondansetron for Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2008; 106: 1407-9.
147. Lee Y, Wang PK, Lai HY, Yang YL, Chu CC, Wang JJ. Haloperidol is as effective as ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2007; 54: 349-54.
148. Wang TF, Liu YH, Chu CC, Shieh JP, Tzeng JI, Wang JJ. Low-dose haloperidol prevents post-operative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 280-4.
149. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: How should institutions respond? *J Hosp Med* 2010; 5: E8-16.
150. Pergolizzi JV Jr, Philip BK, Leslie JB, Taylor R Jr, Raffa RB. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth* 2012; 24: 334-45.
151. Apfel CC, Zhang K, George E, Shi S, Jalota L, Hornuss C, et al. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2010 32: 1987-2002.

152. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Wulf H, Eberhart LH. The Efficacy and Safety of Transdermal Scopolamine for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Quantitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2002; 95: 133-43.
153. Gan TJ, Shina AC, Kovac AL, Jones RK, Cohen SA, Battikha JP, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Transdermal Scopolamine Plus Ondansetron to Ondansetron Alone for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in the Outpatient Setting. *Anesth Analg* 2009; 108: 1498-504.
154. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth* 2004; 51: 326-41.
155. Tattersall FD, Pearce D, Merchant K, MacLeod AM, et al. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology* 1996; 35: 1121-9.
156. Diemunsch P, Joshi GP, Brinchant JF. Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2009; 103: 7-13.
157. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of the NK1 Antagonist, Aprepitant, Versus Ondansetron for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2007; 104: 1082-9.
158. Scuderi PE, White PF. Novel Therapies for Postoperative Nausea and Vomiting: Statistically Significant Versus Clinically Meaningful Outcomes. *Anesth Analg* 2011; 112: 750-2.
159. Rowbotham DJ. Recent advances in the non-pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2005; 95: 77-81.
160. Frey UH, Funk M, Löhlein C, Peters J. Effect of P6 acustimulation on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1341-7.
161. Frey UH, Scharmann P, Lohlein C, Peters J. P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk. *Br J Anaesth* 2009; 102: 620-5.
162. Majholm B, Møller AM. Acupressure at acupoint P6 for prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 412-9.
163. Streitberger K, Kranke P. Evidence for the efficacy of acupressure for preventing post-operative nausea and vomiting: an ongoing debate. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 396-8.

164. Wu O, Belo SE, Koutsoukos G. Additive anti-emetic efficacy of prophylactic ondansetron with droperidol in out-patient gynecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 2000; 47: 529-36.
165. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A Randomized Comparison of a Multimodal Management Strategy Versus Combination Antiemetics for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2004; 99: 77-81.
166. Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2004; 51: 311-9.
167. Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, García-Pedrajas F, Saez A. Combination of Ondansetron and Droperidol in the Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 1996; 83: 117-22.
168. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Biedler A, Kranke P, Pocock SJ, et al. An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2 factorial design (IMPACT). *Control Clin Trials* 2003; 24: 736-51.
169. Eberhart LH, FFrank S, Lange H, Morin AM, Scherag A, Wulf H, et al. Systematic review on the recurrence of postoperative nausea and vomiting after a first episode in the recovery room - implications for the treatment of PONV and related clinical trials. *BMC Anesthesiol* 2006; 6: 14.
170. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2001; 1: 2.
171. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 1997; 314: 1088-92.
172. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, Isik G. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 60-5.
173. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Chapter 5: Cost-effectiveness analysis. En: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications 2005: 103-136.
174. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Chapter 2: Basic types of economic evaluation. En: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications 2005: 7-26.

175. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Chapter 3: Critical assessment of economic evaluation. En: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications 2005: 27-54.
176. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Chapter 8: Economic evaluation using patient-level data. En: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications 2005: 247-276.
177. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Chapter 9: Economic evaluation using decision analytic modelling. En: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications 2005: 277-322.
178. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Chapter 4: Cost analysis. En: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications 2005: 55-102.
179. Jensen K, Kehlet H, Lund CM. Post-operative recovery profile of the laparoscopic cholecystectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 464-71.
180. Lehmann M, Konte K, Barach P, Kindler CH. Postoperative patient complaints: a prospective interview study of 12,276 patients. *J Clin Anesth* 2010; 22: 13-21.
181. Bourdaud N, Devys J-M, Bientz J, Lejus C, Hebrard A, Tirel O, et al. Development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients: the VPOP score. *Pediatric Anesthesia* 2014; 24: 945-52.
182. Apfel CC, Jukar-Rao S. Is palonosetron also effective for opioid-induced and post-discharge nausea and vomiting? *Br J Anaesth* 2012; 108: 371-3.
183. Kranke P, Diemunsch P. The 2014 consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting: A leapfrog towards a postoperative nausea and vomiting-free hospital. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 24: 945-52.
184. White PF, O'Hara JF, Roberson CR, Wender RH, Candiotti KA; POST-OP Study Group. The Impact of Current Antiemetic Practices on Patient Outcomes: A Prospective Study on High-Risk Patients. *Anesth Analg* 2008; 107: 452-8.
185. Kappen TH, Moons KG, van Wolfswinkel L, Kalkman CJ, Vergouwe Y, van Klei WA. Impact of risk assessments on prophylactic antiemetic prescription and the incidence of postoperative nausea and vomiting: a cluster-randomized trial. *Anesthesiology* 2014; 120: 343-54.

186. Kooij FO, Vos N, Siebenga P, Klok T, Hollmann MW, Kal JE. Automated reminders decrease postoperative nausea and vomiting incidence in a general surgical population. *Br J Anaesth* 2012; 108: 961-5.
187. Moore RA, Derry S, Aldington D. From evidence-based medicine to guidelines and recommendations: a long and winding road. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 753-5.
188. Kranke P. General multimodal or scheduled risk-adopted postoperative nausea and vomiting prevention: just splitting hairs? *Br J Anaesth* 2015; 114: 190-3.
189. Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ*. 2013; 346: f3830.
190. Eberhart LH, Morin AM. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: Con – "life is really simple, but we insist on making it complicated". *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 155-9.
191. Glass PS, White PF. Practice Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future. *Anesth Analg* 2007; 105: 1528-9.
192. Kappen TH, Vergouwe Y, van Wolfswinkel L, Kalkman CJ, Moons KG, van Klei WA. Impact of adding therapeutic recommendations to risk assessments from a prediction model for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2015; 114: 252-60.
193. Kovac AL. Update on the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Drugs* 2013; 73: 1525-47.
194. López-Olaondo, Carrascosa F, Pueyo FJ, Monedero P, Busto N, Sáez A. Combination of ondansetron and dexamethasone in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1996; 76: 835-40.
195. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V. The Safety and Efficacy of Prophylactic Ondansetron in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 1340-5.
196. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2013; 116: 58-74.
197. Liu K, Hsu CC, Chia YY. Effect of dexamethasone on postoperative emesis and pain. *Br J Anaesth* 1998; 80: 85-6.
198. Shen Y-D, Chen C-Y, Wu C-H, Cherng Y-G, Tam K-W. Dexamethasone, ondansetron, and their combination and postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Anesthesia* 2014; 24: 490-8.

199. Chaparro LE, Gallo T, Gonzalez NJ, Rivera MF, Peng PW. Effectiveness of combined haloperidol and dexamethasone versus dexamethasone only for postoperative nausea and vomiting in high-risk day surgery patients: a randomized blinded trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 192-5.
200. Wang JJ, Ho ST, Liu HS, Ho CM. Prophylactic antiemetic effect of dexamethasone in women undergoing ambulatory laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84: 459-62.
201. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000; 92: 958-67.
202. Cozanitis D, Asantila R, Eklund P, Paloheimo M. A comparison of ranitidine, droperidol or placebo in the prevention of nausea and vomiting after hysterectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43: 106-9.
203. Sanchez-Ledesma MJ, López-Olaondo L, Pueyo FJ, Carrascosa F, Ortega A. A Comparison of Three Antiemetic Combinations for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2002; 95:1590-5.
204. McKenzie R, Uy NT, Riley TJ, Hamilton DL. Droperidol/ondansetron combination controls nausea and vomiting after tubal banding. *Anesth Analg* 1996; 83: 1218-22.
205. Pandit SK, Kothary SP, Pandit UA, Randel G, Levy L. Dose-Response Study of Droperidol and Metoclopramide as Antiemetics for Outpatient Anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68: 798-802.
206. Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000; 47: 537-51.
207. Lacroix G, Lessard MR, Trépanier CA. Treatment of post-operative nausea and vomiting: comparison of propofol, droperidol and metoclopramide. *Can J Anaesth* 1996; 43: 115-20.
208. Overdyk FJ, Harvey SC, Baldwin D, Rust P, Multani M, Marcell JA. Individualized outcome feedback produces voluntary antiemetic prescribing practice changes. *J Clin Anesth* 1999; 11: 17-23.
209. Koivuranta M, Läärä E, Ranta P, Ravaska P, Alahuhta S. Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery in women. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1273-9.

210. Apfel CC, Cakmakkaya OS, Frings G, Kranke P, Malhotra A, Stader A, et al. Droperidol has comparable clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2009; 103: 359-63.
211. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4; 350: 1013-22.
212. Beitland S, Platou ES, Dundee K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 266-72.
213. Kim S-H, Lee S-M, Kim Y-K, Park S-Y, Lee J-H, Cho S-H, et al. Effects of prophylactic ramosetron and ondansetron on corrected QT interval during general anesthesia. *J Clin Anesth* 2014; 26: 511-6.
214. Fukami Y, Terasaki M, Okamoto Y et al. Efficacy of preoperative dexamethasone in patients with laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized double-blind study. *J Hepatobiliary Pancreatic Surg* 2009; 16: 367-71.
215. Sistla S, Rajesh R, Sadasivan J et al. Does single-dose preoperative dexamethasone minimize stress response and improve recovery after laparoscopic cholecystectomy? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 506-10.
216. Sánchez-Rodríguez PE, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Effect of dexamethasone on postoperative symptoms in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial. *World J Surg* 2010; 34: 895-900.
217. Bianchini A, De Luca A, Caminiti A. Postoperative vomiting reduction after laparoscopic cholecystectomy with single dose of dexamethasone. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 343-6.
218. Neseke-Adam V, Grizelj-Stojcic E, Rasic Z, Cala Z, Masic V, Smiljanic A. Comparison of dexamethasone, metoclopramide, and their combination in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007; 21: 607-12.
219. Feo CV, Sortini D, Raggazi R, De Palma M, Liboni A. Randomized clinical trial of the effect of preoperative dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2006; 93: 295-9.
220. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238: 651-60.
221. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS et al. Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2011; 107: 362-71.

222. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115: 575-88.
223. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 191-200.
224. Wu JI, Lu SF, Chia YY, Yang LC, Fong WP, Tan PH. Sevoflurane with or without antiemetic prophylaxis of dexamethasone in spontaneously breathing patients undergoing outpatient anorectal surgery. *J Clin Anesth* 2009; 21: 469-73.
225. Tzeng J-I, Hsing C-H, Chu C-C, Chen Y-H, Wang J-J. Low-dose dexamethasone reduces nausea and vomiting after epidural morphine: a comparison of metoclopramide with saline. *J Clin Anesth* 2002; 14: 19-23.
226. Wang JJ, Ho ST, Uen YH, Lin MT, Chen KT, Huang JC et al. Small-Dose Dexamethasone Reduces Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy: A Comparison of Tropisetron with Saline. *Anesth Analg* 2002; 95: 229-32.
227. Wang J-J, Ho S-T, Wong C-S, Tzeng J-I, Liu H-S, Ger L-P. Dexamethasone prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Cesarean analgesia. *Can J Anaesth* 2001; 48: 185-90.
228. Ho S-T, Wang J-J, Tzeng J-I, Liu H-S, Ger L-P, Liaw W-J. Dexamethasone for Preventing Nausea and Vomiting Associated with Epidural Morphine: A Dose-Ranging Study. *Anesth Analg* 2001; 92: 745-8.
229. Liu K, Hsu CC, Chia YY. The Effective Dose of Dexamethasone for Antiemesis after Major Gynecological Surgery *Anesth Analg* 1999; 89: 1316-8.
230. Karanickolas PJ, Smith SE, Kanbur B et al. The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 248: 751-62.
231. Ionescu DC.; Hadade AI.; Mocan TA. The influence of a prophylactic dose of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting on plasma interleukin concentrations after laparoscopic cholecystectomy: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 204-11.
232. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear T, Vender JS et al. The effect of single low-dose dexamethasone on blood glucose concentrations in the perioperative period: a randomized, placebo-controlled, investigation in gynecologic surgical patients. *Anesth Analg* 2014; 118: 1204-12.

233. Bellis JR, Pirmohamed M, Nunn AJ, Loke YK, De S, Golder S et al. Dexamethasone and haemorrhage risk in paediatric tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 113: 23-42.
234. Elhakim M, Nafie M, Mahmoud K, Atef A. Dexamethasone 8 mg in combination with ondansetron 4 mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2002; 49: 922-6.
235. Paech MJ, Rucklidge MWM, Lain J, Dodd PH, Bennett EJ, Doherty DA. Ondansetron and Dexamethasone Dose Combinations for Prophylaxis Against Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2007; 104: 808-14.
236. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 4-13.
237. White PF, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg* 1999; 89: 1337-9.
238. Tang J, Wang B, White PF, Watcha MF, Qi J, Wender RH. The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1998; 86: 274-82.
239. McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H. Comparison of Ondansetron with Ondansetron Plus Dexamethasone in the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 1994; 79: 961-4.
240. Myles PS, Wengritzky R. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review. *Br J Anaesth* 2012; 108: 423-9.
241. Jenkins K, Grady D, Wong J, Correa R, Armanious S, Chung F. Post-operative recovery: day surgery patients' preferences. *Br J Anaesth* 2001; 86: 272-4.
242. Habib AS, Gan TJ. Postoperative Nausea and Vomiting: Then & Now. *Anesth Analg* 2012; 115: 493-5.
243. Wengritzky R, Mettho T, Myles PS, Burke J, Kakos A. Development and validation of a postoperative nausea and vomiting intensity scale. *Br J Anaesth* 2010; 104: 158-66.
244. White PF, Sacan O, Nuangchamnong N, Sun T, Eng MR. The Relationship Between Patient Risk Factors and Early Versus Late Postoperative Emetic Symptoms. *Anesth Analg* 2008; 107: 459-63.

245. Rüsç D, Arndt C, Martin H, Kranke P. The addition of dexamethasone to dolasetron or haloperidol for treatment of established postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2007; 62: 810-17.
246. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, Kekoler LJ, Edmondson D, Baughman VL et al. Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anesth* 1999; 11: 453-9.
247. Jokela RM, Ahonen JV, Tallgren MK, Marjakangas PC, Korttila KT. The Effective Analgesic Dose of Dexamethasone After Laparoscopic Hysterectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 607-15.
248. Al-Qudah M, Rashdan Y. Role of Dexamethasone in Reducing Pain After Endoscopic Sinus Surgery in Adults: A Double-Blind Prospective Randomized Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119: 266-9.
249. Song JW, Park EY, Lee JG, Park YS, Kang BC, Shim YH. The effect of combining dexamethasone with ondansetron for nausea and vomiting associated with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 2011; 66: 263-7.
250. Watcha MF, White PF. Economics of anaesthetic practice. *Anesthesiology* 1997; 86: 1170-96.
251. Watcha MF. The cost/effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92: 931-3.
252. Frighetto L, Loewen PS, Dolman J, Marra CA. Cost-effectiveness of prophylactic dolasetron or droperidol vs rescue therapy in the prevention of PONV in ambulatory gynecologic surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46: 536-43.
253. Watcha MF, Smith I. Cost-effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1994; 6: 370-7.
254. Sacristan JA, Day SJ, Navarro O, Ramos J, Hernández JM. Use of confidence intervals and sample size calculations in health economic studies. *The Annals of Pharmacotherapy* 1995; 29: 719-25.
255. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badía X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin* 2004; 122: 668-74.
256. Gan TJ, Sloan F, Dear GL, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92: 393-400.

257. Eberhart LH, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2001; 57: 1022-27.
258. Kerger H, Turan A, Kredel M, Stuckert U, Alsip N, Gan TJ et al. Patients' willingness to pay for anti-emetic treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 38-43.
259. Van den Bosch JE, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ. Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain, nausea, and vomiting. *Anesthesiology* 2006; 104: 1033-9.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja informativa

Protocolo “Comparación de distintas asociaciones de los antieméticos ondansetrón y dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)”

Hola,

Queremos en primer lugar darle la bienvenida a nuestro centro. Ha llegado por fin el día de ingresar y el personal de enfermería le habrá dado esta hoja al recibirla en la planta.

Confiando en que su estancia hospitalaria transcurrirá sin complicaciones y con el objetivo de mejorar su postoperatorio y nuestra calidad asistencial, le rogamos lea atentamente estas líneas.

Las NAUSEAS (sensación de mal cuerpo o estómago revuelto que habitualmente se acompaña de mareo y/o ganas de vomitar), las ARCADAS y el VOMITO, aparecen con frecuencia en el postoperatorio de la cirugía a la que usted va a someterse. Sin constituir complicaciones de la cirugía y/o la anestesia, si que merman la calidad de su postoperatorio.

Por eso le proponemos algo tan sencillo como avisarnos para así poder tratar estos episodios eficazmente; y recordarlos para que en las visitas que le haremos nos pueda informar cuando le preguntemos al respecto (esto nos permitirá seleccionar en quirófano que medicamentos para prevenir náuseas y vómitos son los más eficaces).

De esta forma tan simple usted colabora a mejorar su postoperatorio al permitirnos aplicar un tratamiento más eficaz e intenso (NO se resigne a sentir náuseas/arcadas/vómitos, SI se pueden tratar eficazmente en muchos casos). Así mismo, facilita que otros pacientes se beneficien de combinaciones de medicamentos preventivos cada vez más eficaces.

Reciba un cordial saludo y nuestro agradecimiento.

Servicios de Anestesiología y Cirugía.

GSS. H. Sta. María

Anexo 2: Hoja de consentimiento informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dña _____, mayor de edad, habiendo sido informada por la Dra. Angels Gabarrell Oto del Servicio de Cirugía General del Hospital Sta. María de Lleida, del estudio de profilaxis antiemética que se está realizando, en intervenciones quirúrgicas como a la que voy a ser sometida, DOY MI CONSENTIMIENTO para ser incluida en el protocolo “Comparación de distintas asociaciones de los antieméticos ondansetrón y dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios” autorizando la administración de los fármacos antieméticos, así como la utilización de los datos recogidos en dicho estudio con finalidad exclusivamente científica y preservando mi anonimato.

Y para que así conste donde convenga, firmo la presente en Lleida a, ____de_____ de 20__.

Fdo.: _____

Dr.: _____

DNI.: _____

Nº Col.: _____

